

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 12 octobre 2018
Par M^{elle} Manon LEPLAT**

**Endométriose : briser le tabou et améliorer la
prise en charge
Apport du Pharmacien d'officine**

Membres du jury :

Président : Professeur Thierry DINE

Professeur de Pharmacie Clinique (PU-PH) – Faculté de Pharmacie – Université de Lille
Praticien hospitalier au Centre Hospitalier de Loos-Haubourdin

Directeur, conseiller de thèse : Professeur Bernard GRESSIER

Professeur de Pharmacologie (PU-PH) – Faculté de Pharmacie – Université de Lille
Praticien hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières

Assesneur : Docteur Sophie DETOURMIGNIES

Docteur en Pharmacie – Pharmacien assistant – Pharmacie du Centre Commercial de Leers



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation

Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A Monsieur le Professeur DINE, pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury et pour la qualité des enseignements dispensés lors de ces années d'études. Je tiens à vous assurer de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur GRESSIER, je vous remercie d'avoir accepté d'encadrer la réalisation de cette thèse, pour votre aide précieuse, vos conseils et votre disponibilité. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de ma gratitude et de mon respect.

A Sophie, je voulais te remercier de faire partie de ce jury. Ce fût un réel plaisir de travailler à tes côtés, merci pour tout ce que tu m'as apporté durant ces 3 années.

A mes parents, merci pour votre patience, que j'ai mise à rude épreuve ces 4 dernières années. Cette journée est sûrement un soulagement pour vous ! Merci de me permettre de m'épanouir, d'être un exemple pour moi, pour votre amour et votre soutien.

A Jean, merci pour ton amour, de me faire rire, de me soutenir et d'être présent à mes côtés.

A Maude et Henry, les Bichons, merci pour tous ces excellents moments et les fous rires passés et à venir. BNUQVAF

A mes amis depuis 16 ans ou plus récents, il y a toujours une occasion de se retrouver et c'est un plaisir de vous avoir à mes côtés.

Aux Pharmaciennes, cette thèse conclut mes études mais je ne doute pas que nous avons encore beaucoup de bons moments à partager. Merci en particulier à Daphnée et Solange qui m'ont accompagnée pendant l'écriture de cette thèse, aux officinales avec qui j'ai passé des instants privilégiés, à Coralie et à Louise !

Table des matières

Remerciements	11
Acronymes.....	17
Introduction.....	19
PREMIERE PARTIE : PHYSIOPATHOLOGIE.....	21
A. Anatomie	23
I. Ovaires.....	23
1) Niveau macroscopique	23
2) Histologie	24
3) Cytophysiologie.....	24
II. Tractus génital	25
1) Trompes de Fallope.....	25
2) Utérus.....	26
3) Col utérin.....	26
4) Vagin, organes génitaux externes et artères viscérales	27
B. Cycle menstruel.....	29
I. Les principales hormones entrant en jeu.....	29
1) Gonadotrophin Releasing Hormone (GnRH) et gonadotrophines	29
2) Estradiol et Progestérone	31
3) Hormone AntiMüllérienne, Inhibine B, Activine et Follistatine.....	32
II. Au niveau ovarien.....	33
III. Fonctions endocrines de l'ovaire.....	35
IV. Au niveau utérin	35
V. Régulations hormonales.....	36
C. Principales théories pathogéniques.....	37
I. Différentes théories	37
1) Théorie du reflux ou de l'implantation	37

2)	Théorie de la métaplasie coelomique	38
3)	Théorie des embols vasculaires ou lymphatiques	39
II.	Autres facteurs	39
1)	Facteurs génétiques	40
2)	Facteurs anatomiques.....	41
3)	Facteurs immunitaires et inflammatoires	41
4)	Facteurs environnementaux	43
5)	Caractéristiques du cycle menstruel et gestité.....	44
6)	Niveau socio-économique, tabac, activité physique, prise de contraceptifs oraux et indice de masse corporelle	44
D.	Clinique.....	45
I.	Localisation et aspect des lésions	45
II.	Symptômes.....	51
1)	Douleurs	51
2)	Infertilité	53
3)	Symptômes digestifs (39).....	55
4)	Signes urinaires	55
III.	Complications	57
1)	Cancer	57
2)	Risque accru d'autres pathologies (11,41)	57
3)	Impact sur la qualité de vie et sur la vie sexuelle (42)	58
IV.	Diagnostic	61
1)	Examen clinique	64
2)	Examen paraclinique.....	65
a)	Echographie.....	65
b)	Imagerie à Résonance Magnétique (IRM).....	66
c)	Echo endoscopie transrectale	67
d)	Cœlioscopie	67

e) Colo-scanner.....	67
3) Suivi.....	67
4) Méconnaissance de la maladie.....	68
a) Population générale.....	68
b) Médecin généraliste (50).....	69
DEUXIEME PARTIE : PRISE EN CHARGE.....	71
Endométriose : enjeu de santé public.....	73
A. Traitements.....	75
I. Thérapeutiques antalgiques médicamenteuses.....	75
II. Traitement hormonal.....	79
1) Contraception par estroprogestatifs.....	81
2) Progestatifs.....	82
3) Agonistes de la GnRH.....	85
4) Antigonadotropes.....	86
5) Traitements hormonaux avant chirurgie de l'endométriose.....	86
6) Traitements hormonaux après chirurgie de l'endométriose.....	87
7) Place des « nouveaux traitements » de l'endométriose.....	88
a) Antagonistes de la GnRH.....	89
b) Anti-aromatases.....	91
c) Inhibiteurs de la 17 β -hydroxystéroïde deshydrogénase (17 β -HSD).....	93
d) Antagonistes des récepteurs aux estrogènes.....	94
e) Modulateurs Sélectifs des Récepteurs aux Estrogènes (SERM).....	95
f) Inhibiteurs des Récepteurs aux Estrogènes couplés aux Protéines G (GPER).....	96
g) Antagonistes des récepteurs à la progestérone.....	97
h) Modulateurs Sélectifs des Récepteurs à la Progestérone (SPRM).....	98
i) Inhibiteurs du Facteur de Nécrose Tumorale α (Anti-TNF α).....	100
j) Inhibiteurs des métalloprotéases matricielles.....	101
k) Inhibiteurs de l'angiogenèse.....	101
l) Agents déméthylants et inhibiteurs de l'histone désacétylase.....	103
m) Glitazones.....	104
n) Agonistes cannabinoïdes.....	105

III. Traitement chirurgical de l'endométriose.....	107
B. Conseils à l'officine.....	109
I. Bon usage des médicaments et gestion des effets indésirables	109
II. Alternatives et options thérapeutiques non médicamenteuses	113
1) Phytothérapie	113
2) Homéopathie (117,118)	117
3) Conseils d'utilisation des traitements ayant l'autorisation de mise sur le marché	119
a) Contraception estroprogestative	119
b) Agonistes de la GnRH	119
c) Danazol	122
d) Progestatifs.....	122
4) Conseils non médicamenteux.....	125
Conclusion	131
Bibliographie	135
Table des illustrations	147

Acronymes

ADN = Acide DésoxyriboNucléique

AFS = Société Américaine de Fertilité

AINS = Anti Inflammatoire Non Stéroïdien

AMH = Hormone AntiMüllérienne

AMM = Autorisation de Mise sur le Marché

COX = CycloOXygénase

DMO = Densité Minérale Osseuse

ER = Récepteur aux Estrogènes

FDA = Food and Drug Administration

FSH = Hormone Folliculo-Stimulante

GnRH = Gonadotrophin Releasing Hormone

HAS = Haute Autorité de Santé

IL = InterLeukine

INSEE = Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

INSERM = Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

IRM = Imagerie par Résonance Magnétique

LH = Hormone Lutéinisante

MMP = MétalloProtéinase Matricielle

PR = Récepteur à la Progestérone

SERM = Modulateurs Sélectifs des Récepteurs aux Estrogènes

SF = Facteur Stéroïdogénique

SPRM = Modulateurs Sélectifs des Récepteurs à la Progestérone

TIMP = Tissue Inhibitor of MetalloProteinase

TNF = Facteur de Nécrose Tumorale

VEGF = Facteur de Croissance de l'Endothélium Vasculaire

Introduction

L'endométriose est une maladie gynécologique chronique et multifactorielle caractérisée par la présence de tissu endométrial (glandes endométriales et stroma), aussi appelé tissu utérin, en dehors de la cavité utérine (1). Ce tissu crée des lésions hormono-dépendantes responsables d'une inflammation chez la femme en période d'activité génitale qui peut provoquer des dyspareunies profondes, des dysménorrhées intenses, des troubles digestifs et/ou urinaires et une infertilité.

On estime la prévalence à 10% des femmes en âge de procréer et à 1/3 des femmes de 16 à 50 ans souffrant de douleurs menstruelles aiguës (2,3).

Le diagnostic de l'endométriose est difficile, ce qui est renforcé par la banalisation des symptômes et la méconnaissance du grand public et des soignants. En conséquence, on retrouve un retard au diagnostic de 8 à 12 ans par rapport au début des symptômes (4).

Même si cette pathologie reste tabou, elle est mise en lumière depuis quelques années grâce aux personnalités publiques et au travail des différentes associations. La prise en charge s'améliore donc même s'il reste beaucoup de chemin à parcourir.

Dans un premier temps, nous étudierons la physiopathologie de l'endométriose avec l'anatomie de l'appareil génital féminin et le cycle menstruel, la pathogénie et la clinique de l'endométriose puis dans un second moment, nous nous intéresserons aux traitements de l'endométriose et nous terminerons par les conseils pouvant être apportés à l'officine.

PREMIERE PARTIE :
PHYSIOPATHOLOGIE

A. Anatomie

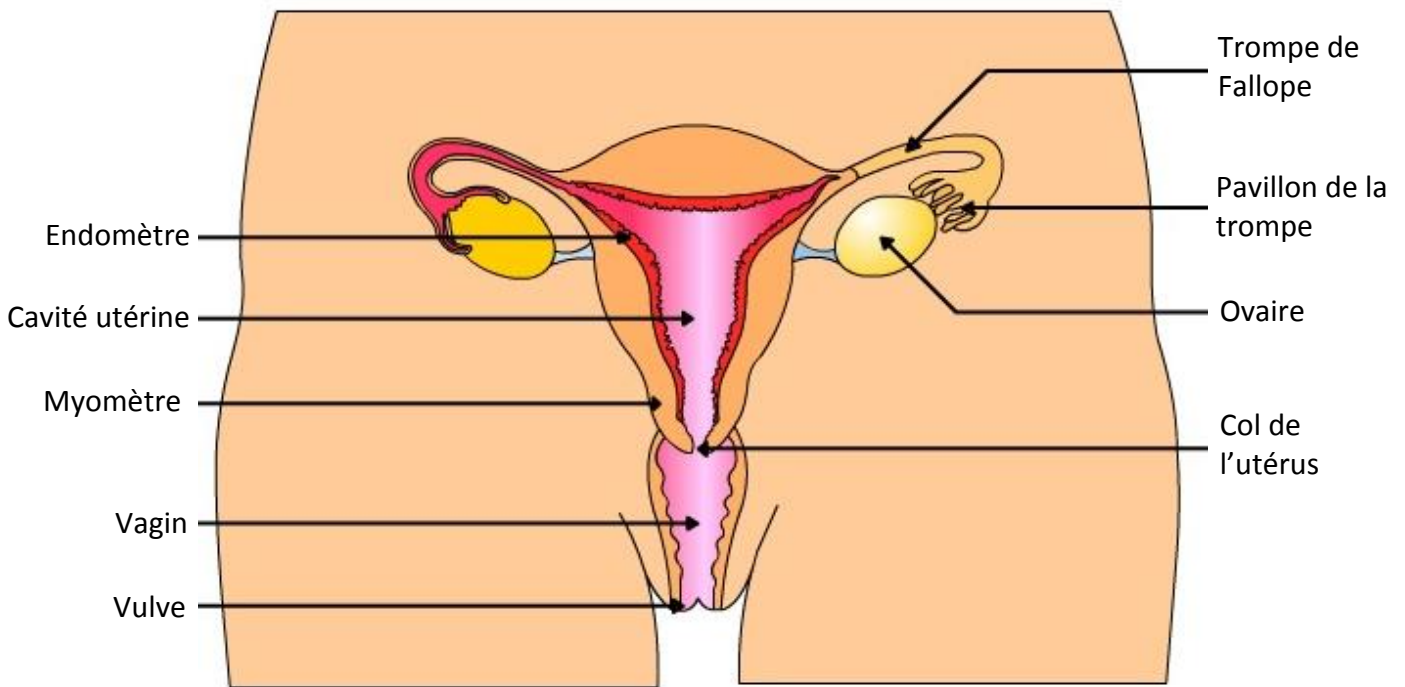


Figure 1 - Anatomie de l'appareil génital féminin (5)

I. Ovaires

Les ovaires sont des gonades paires qui libèrent les ovocytes et sécrètent des hormones stéroïdes.

1) Niveau macroscopique

Les ovaires se situent dans la cavité pelvienne au nombre de deux, un à droite et un à gauche. Ils sont de forme ovoïde (3.5 cm de longueur, 2 cm de largeur et 1 cm d'épaisseur pendant la période d'activité génitale).

On les retrouve derrière le ligament large, contre la paroi latérale du pelvis, de part et d'autre de l'utérus et coiffés par le pavillon de la trompe.

2) Histologie

Chaque ovaire est entouré d'un épithélium ovarien constitué d'une mince couche de cellules cubiques, la capsule.

Directement sous la capsule se trouve un tissu conjonctif fibreux dense : l'albuginée.

Le corps de l'ovaire est formé du stroma ovarien dans lequel on retrouve des cellules fusiformes (principalement des fibroblastes), des fibres de collagène, des faisceaux de fibres musculaires et de la substance fondamentale. En bordure du stroma, dans le cortex, les follicules sont nombreux et contiennent des gamètes femelles à différents stades de leur évolution mais aussi des follicules post-ovulatoires comme les corps jaunes, des follicules dégénératifs (corpus albicans) et des follicules atrétiques.

La médullaire, zone centrale du stroma ovarien, est un tissu conjonctif lâche richement vascularisé. Cette vascularisation est assurée par l'artère ovarienne (branche de l'aorte) et les ramifications ovariennes de l'artère utérine, celles-ci pénètrent dans le hile de l'ovaire à partir du ligament large. Ce tissu est également riche en vaisseaux lymphatiques et en nerfs.

3) Cytophysiologie

L'hormone folliculo-stimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH), deux hormones hypophysaires, régulent l'activité cyclique de l'ovaire.

La FSH entraîne la prolifération des cellules de la granulosa qui acquièrent des récepteurs à la LH. Les cellules de la granulosa synthétisent une enzyme, l'aromatase, qui transforme les androgènes de la thèque interne en estradiol. L'estradiol exerce une rétroaction sur les hormones hypothalamo-hypophysaires.

La sécrétion d'un pic de LH entraîne l'ovulation, une diminution de la synthèse d'estradiol par les cellules de la granulosa, une augmentation de la synthèse de progestérone ainsi qu'une transformation du follicule post-ovulatoire en corps jaune.

II. Tractus génital

1) Trompes de Fallope

Les trompes de Fallope ou trompes utérines sont deux conduits musculo-membraneux d'environ 12 centimètres de long composés de quatre portions. Les oviductes relient les ovaires à l'utérus.

Au niveau macroscopique, on dénombre quatre portions :

- Le pavillon ou l'infundibulum, une partie évasée hérissée de franges située au-dessous de l'ovaire,
- Puis l'ampoule, dilatée,
- L'isthme au milieu qui débouche via
- L'ostium utérin dans le segment intra-mural ou partie interstitielle, l'épaisseur de la paroi utérine.

Concernant l'histologie, les trompes utérines sont formées de trois tuniques :

- La muqueuse correspond à la lumière irrégulière et découpée, bordée par un épithélium cylindrique simple composé de cellules ciliées et de cellules sécrétrices glandulaires.
- La musculieuse est composée de deux couches de cellules musculaires lisses : une couche interne circulaire et une couche externe longitudinale. Elle est soumise à un péristaltisme qui varie au cours du cycle (mouvements actifs pendant l'ovulation).
- La séreuse est un tissu conjonctif revêtu par la séreuse péritonéale.

Les trompes de Fallope permettent l'acheminement de l'œuf vers l'utérus grâce aux mouvements ciliaires et aux contractions de la musculieuse.

Les cellules glandulaires nourrissent l'œuf de leurs sécrétions.

Grâce aux trompes utérines, les spermatozoïdes survivent et migrent de la cavité utérine vers le lieu de la fécondation.

2) Utérus

L'utérus est un organe musculaire creux. Les ovaires, les trompes utérines et l'utérus sont reliés entre eux par le ligament large.

Il mesure 7 centimètres de long, 4 de large et est légèrement aplati d'avant en arrière.

L'utérus est composé du corps, dont la partie supérieure forme le fond, et de l'isthme (un léger étranglement dans la partie moyenne) qui continue avec le col puis le vagin.

Comme les trompes, l'utérus est formé de trois tuniques :

- La muqueuse ou endomètre est constituée d'un épithélium prismatique unistratifié (cilié ou non selon le stade fonctionnel) avec sa lame basale, des glandes utérines, un tissu conjonctif (stroma) hautement spécialisé riche en cellules contenant les vaisseaux sanguins, notamment les artères spiralées branches des artères utérines ainsi qu'un système sanguin de drainage veineux.
- La musculuse ou myomètre est la tunique la plus épaisse. Elle est composée d'un faisceau de fibres musculaires lisses groupées en quatre couches mal délimitées. La stimulation adrénargique entraîne une contraction des cellules musculaires du corps et un relâchement de celles de l'isthme.
Pendant la gestation, le nombre de cellules musculaires augmente de façon très importante.
- La séreuse est formée d'une adventice, un tissu conjonctif dense recouvert par la séreuse péritonéale.

3) Col utérin

Le col de l'utérus fait saillie à la partie haute du vagin.

Le col est formé de 3 portions : l'entrée de la cavité utérine, le canal cervical et une partie vaginale.

Le canal cervical et l'entrée de la cavité utérine sont bordés par un épithélium simple prismatique muco-sécrétant (nombreuses glandes tubuleuses ramifiées).

La partie vaginale du col est bordée par un épithélium pavimenteux stratifié identique à celui du vagin.

Le col utérin sécrète la glaire cervicale et d'autres sécrétions. Ce qui permet de sélectionner et de faciliter le passage des spermatozoïdes du vagin vers la cavité utérine.

4) Vagin, organes génitaux externes et artères viscérales

Le vagin est un conduit musculo-membraneux dans lequel s'effectuent la copulation et le dépôt du sperme.

Le vagin mesure environ 8 centimètres de longueur pour la paroi antérieure et 10 pour la postérieure.

Il est constitué de trois tuniques :

- La muqueuse est formée d'un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé de plusieurs couches de cellules et du chorion, un tissu conjonctif lâche riche en fibres élastiques.
- La musculuse comprend deux couches de cellules musculaires lisses, la couche interne est circulaire alors que la couche externe est longitudinale.
- L'adventice est composée d'un tissu conjonctif fibreux riche en fibres élastiques.

Les organes génitaux externes comprennent le vestibule avec les glandes de Bartolin, les petites lèvres, les grandes lèvres et le clitoris.

Les artères sont multiples et richement anastomosées entre elles. Elles comprennent l'artère ovarique, l'artère utérine, l'artère vaginale et l'artère rectale moyenne.

B. Cycle menstruel

Le cycle menstruel regroupe l'ensemble des phénomènes physiologiques de la femme préparant son organisme à une éventuelle fécondation, il commence à la puberté et se termine à la ménopause.

Par convention, le cycle menstruel débute au premier jour des règles et dure en moyenne 28 jours (de 24 à 32 jours).

Il est composé de 2 grandes phases : la phase folliculaire du premier jour des règles au pic ovulatoire d'hormone lutéinisante, qui correspond à la croissance terminale du follicule pré-ovulatoire et la phase lutéale qui se déroule du pic d'hormone lutéinisante au jour précédent les prochaines règles, jour d'apparition du corps jaune.

I. Les principales hormones entrant en jeu

1) Gonadotrophin Releasing Hormone (GnRH) et gonadotrophines

La GnRH est sécrétée de manière pulsatile par l'hypothalamus dans le système vasculaire porte hypothalamo-hypophysaire.

Elle provoque la sécrétion également pulsatile des gonadotrophines par les cellules glandulaires de l'antéhypophyse.

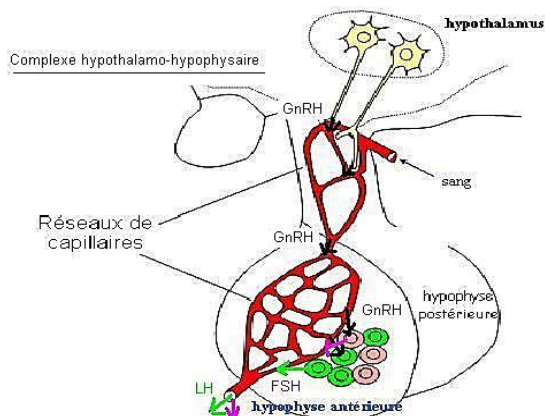


Figure 2 - Système vasculaire porte hypothalamo-hypophysaire (6)

L'Hormone Lutéinisante et l'Hormone Folliculo-Stimulante sont des gonadotrophines, elles sont sécrétées par l'hypophyse.

Elles régulent l'action des stéroïdes ovariens (estradiol et progestérone) et des protéines ovariennes (inhibines A et B) par un mécanisme de rétrocontrôle.

- Hormone Lutéinisante ou Lutéinique (LH)

Elle permet la formation du corps jaune.

Elle stimule la production de 17- α -hydroxyprogestérone et de progestérone mais aussi la thèque interne qui sécrète de l'estradiol, ce qui inhibe la sécrétion de GnRH et de LH (sauf pendant l'ovulation).

Elle régule la stéroïdogénèse thécale et contrôle donc la synthèse des androgènes à partir du cholestérol.

En phase folliculaire tardive, les cellules de la granulosa acquièrent des récepteurs à la LH.

Elle est responsable de la lutéinisation (c'est-à-dire la transformation des cellules de la granulosa en grandes cellules lutéales) afin de permettre la synthèse de progestérone.

Pendant les premiers jours du cycle, le taux de LH augmente puis se maintient en plateau puis réaugmente 3 à 4 jours avant le pic ovulatoire. Pendant la phase lutéale, on remarque une diminution lente jusqu'au prochain cycle.

- Hormone Folliculo-Stimulante (FSH)

Elle entraîne la croissance folliculaire et en particulier, la maturation d'un follicule par cycle.

Cette hormone contrôle l'expression de l'aromatase (une enzyme responsable de la transformation des estrogènes en androgènes).

Elle stimule aussi la granulosa responsable de la stéroïdogénèse mais également de la sécrétion d'inhibine et de progestérone qui inhibent la sécrétion de FSH.

Pendant les premiers jours du cycle, le taux de FSH augmente, ce qui permet le recrutement folliculaire, puis s'établit un plateau et enfin une décroissance interrompue par un pic contemporain du pic de LH. Pendant la phase lutéale, le taux de FSH diminue puis remonte lors des 3 à 4 derniers jours du cycle (croissance folliculaire du cycle suivant).

concentration plasmatique

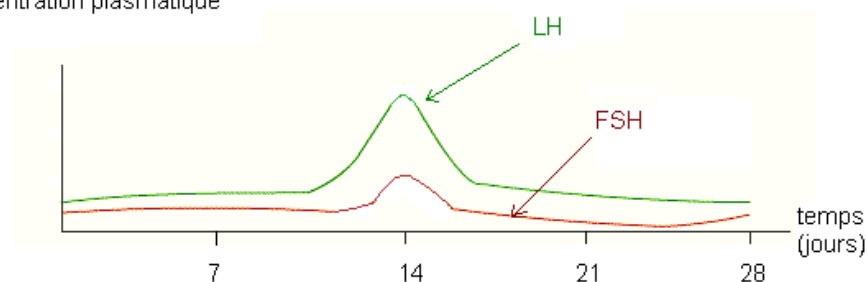


Figure 3 - Taux d'hormones (FSH et LH) au cours du cycle menstruel (7)

2) Estradiol et Progestérone

L'estradiol est une hormone stéroïde ovarienne sécrétée par l'ovaire.

Elle exerce un rétrocontrôle négatif au niveau hypothalamique et hypophysaire sur la sécrétion de LH. Cependant, en milieu de cycle, ce rétrocontrôle devient positif.

L'estradiol exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de FSH pendant la quasi-totalité du cycle menstruel.

Il existe une action synergique de l'estradiol et la FSH pour augmenter le nombre de cellules de la granulosa et le nombre de récepteurs de la FSH.

Pendant la première semaine de la phase folliculaire, le taux augmente lentement puis exponentiellement pendant les 7 jours précédant le pic de LH pour atteindre son maximum 24 heures avant le pic de LH. Après le pic d'estradiol, on observe une diminution brutale. Enfin, pendant la phase lutéale, le taux d'estradiol augmente à nouveau pour culminer 7 jours après l'ovulation puis diminuer progressivement en l'absence de nidation.

La progestérone est une hormone stéroïde ovarienne sécrétée par l'ovaire.

En phase folliculaire, le taux de progestérone est très faible. On observe ensuite une augmentation importante en phase lutéale dès le pic de LH puis diminue en l'absence de nidation.

concentration plasmatique

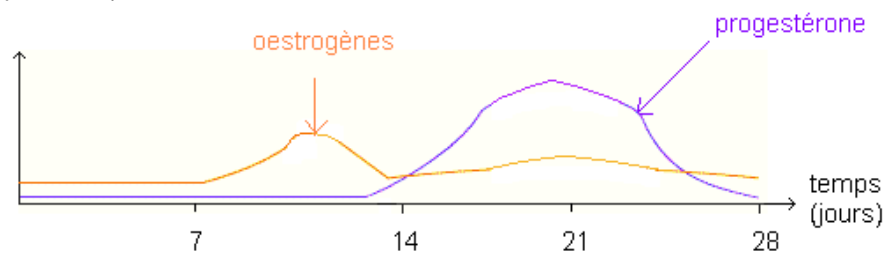


Figure 4 - Taux d'hormones (Oestradiol et Progestérone) au cours du cycle menstruel (7)

3) Hormone AntiMüllérienne, Inhibine B, Activine et Follistatine

L'Hormone AntiMüllérienne (AMH) est une hormone ovarienne de la folliculogénèse sécrétée par les cellules de la granulosa des petits follicules en croissance.

Elle inhibe la transition entre follicules primordiaux et primaires, ce qui lui confère un rôle déterminant dans le recrutement et le développement folliculaire. Elle est donc le reflet du stock des follicules primordiaux.

Elle inhibe aussi la sensibilité des follicules antraux à la FSH.

Sa sécrétion est stimulée par la FSH et inhibée par les androgènes.

L'inhibine B est une hormone polypeptidique ou glycoprotéine sécrétée par les cellules de la granulosa et de la thèque. Elle entraîne une inhibition hypophysaire de la sécrétion de FSH et a aussi une action paracrine (sécrétion interne et locale) sur les follicules en développement.

L'activine stimule la prolifération des cellules de la granulosa et régule la FSH directement dans les cellules gonadotropes.

La follistatine régule la production de FSH, indépendamment de la GnRH.

II. Au niveau ovarien

Dans chaque ovaire, les follicules évoluent chronologiquement en passant par différentes phases : le follicule primordial, le follicule primaire, le follicule secondaire, le follicule tertiaire et le follicule mûr ou follicule de De Graaf.

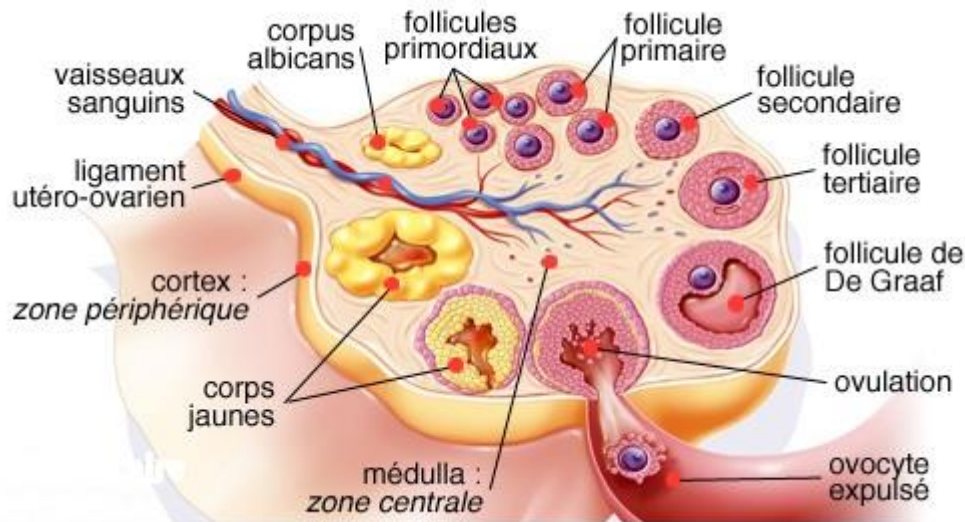


Figure 5 - Cycle ovarien (8)

Le follicule primordial est très petit, de 40 à 50 micromètres. Il est formé d'un noyau quiescent et d'une coque folliculaire constituée d'une seule couche de cellules épithéliales aplaties (cellules folliculeuses) entourées par une membrane basale épaisse.

Le follicule primaire ressemble au follicule primordial à l'exception des cellules folliculeuses qui sont cubiques.

Le follicule secondaire est reconnaissable par la formation d'une deuxième assise cellulaire puis une augmentation continue du nombre de cellules folliculeuses constituant la granulosa. Il mesure maintenant environ 60 micromètres. Le volume de l'ovocyte augmente et il s'entoure d'une enveloppe glycoprotéique, appelée aussi zone pellucide.

Ce follicule se distingue par l'apparition de la cavité folliculaire, l'antrum, dans la granulosa. Les cellules de la granulosa, entourant l'ovocyte, constituent le cumulus oophorus ou disque proligère.

Le noyau de l'ovocyte mesure maintenant 40 à 50 micromètres. Le tissu conjonctif entourant le follicule s'est différencié en une thèque interne (bien vascularisée avec de grandes cellules de la granulosa riches en lipides qui produiront des hormones stéroïdiennes ou androgènes) et une thèque externe (contenant de gros vaisseaux).

Le follicule de De Graaf est aussi appelé follicule pré-ovulatoire ou follicule mûr. Il mesure environ 2 centimètres et son noyau 120 micromètres. L'ovocyte fait saillie à la surface de l'ovaire.

Au 14^{ème} jour du cycle menstruel en moyenne, le follicule éclate et libère l'ovocyte mûri, devenu ovule qui quitte l'ovaire pour être happé par le pavillon tubaire de la trompe correspondante.

Après la ponte ovulaire, le follicule de De Graaf, vidé de son contenu s'affaisse et se plisse pour se transformer en corps jaune ; c'est le phénomène de lutéinisation.

En cas de fécondation par un spermatozoïde, l'ovule devient cellule-œuf puis préembryon et migre dans l'utérus où il envoie des signaux hormonaux au follicule éclaté, devenu corps jaune qui, à son tour, fabrique des hormones pour bloquer les règles. La grossesse commence. Après l'implantation de l'embryon, l'hormone chorionique gonadotrope humaine (hCG) sécrétée par l'embryon permet au corps jaune de continuer à produire de la progestérone et de l'estradiol durant les 3 premiers mois de la grossesse avant de régresser au profit du placenta.

S'il n'y a pas d'implantation, le corps jaune entre dans un processus de dégénérescence pendant les 14 jours suivants pour former une cicatrice que l'on nommera corpus albicans ou corps blanc. Il perd donc sa fonction endocrine.

III. Fonctions endocrines de l'ovaire

Sous l'action de la LH, les cellules de la thèque interne synthétisent des androgènes qui sont transformés en estrogènes par l'action d'une aromatasase, elle-même synthétisée par les cellules de la granulosa sous l'effet de la FSH.

Les cellules folliculaires sécrètent l'inhibine qui exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de FSH. Le follicule dominant est plus riche en récepteurs à la FSH et donc plus sensible à des taux plasmatiques faibles de FSH, ce qui lui permet d'être le seul à continuer sa maturation et devenir le follicule de De Graaf.

Lorsque l'estradiol se maintient à un certain taux pendant 48 heures, il y a un rétrocontrôle positif sur la sécrétion de LH déclenchant le pic de LH, c'est la décharge ovulante responsable directe de l'ovulation.

IV. Au niveau utérin

Avant l'ovulation, en phase folliculaire débutante, la glaire cervicale présente un maillage étroit.

En phase pré-ovulatoire, sous l'influence des estrogènes, la glaire cervicale est lâche et transparente, son abondance et sa filance augmentent ce qui permet l'ascension des spermatozoïdes. L'estradiol stimule aussi la croissance de l'endomètre.

En phase lutéale, sous l'influence de la progestérone sécrétée par le corps jaune, la glaire cervicale devient moins abondante et sa viscosité augmente pour former une barrière physique et biochimique.

V. Régulations hormonales

Après l'ovulation, le taux élevé d'estradiol et de progestérone agissant via l'axe hypothalamo-hypophysaire supprime la production de FSH et de LH par l'hypophyse. Puis la production déclinante d'estradiol et de progestérone par le corps jaune à la fin du cycle élimine cette suppression, le taux de FSH augmente donc.

Lorsqu'un certain taux de FSH est atteint, un groupe de follicule est stimulé vers une croissance active. Après plusieurs jours de croissance, les follicules commencent à produire de l'estradiol qui est sécrété dans le flux sanguin et atteint l'hypothalamus.

Proche de l'ovulation, le follicule dominant produit rapidement des taux croissants d'estradiol qui stimule la production de glaire cervicale et supprime la production de FSH. La diminution du taux de FSH sélectionne un seul follicule dominant qui continue sa maturation et acquiert une sensibilité à la LH.

Le taux élevé de LH active par ailleurs un mécanisme rétroactif positif dans l'hypothalamus qui entraîne une décharge massive de LH. La production ovarienne d'estradiol chute brutalement dans l'intervalle séparant le pic de LH et l'ovulation. 24 à 48 heures après le pic de LH, celle-ci associée à l'élévation de la progestérone permet la décharge ovulante et initie donc la rupture du follicule ou ovulation.

Après l'ovulation, le corps jaune se forme et produit de la progestérone dont le taux augmente en même temps que celui d'estradiol.

En cas de non fécondation, la disparition du corps jaune provoque l'arrêt de la synthèse de progestérone et induit la desquamation d'une partie de l'endomètre pendant une période de 3 à 5 jours correspondant au premier jour du nouveau cycle et aux règles.

D'autres tissus se modifient durant le cycle menstruel, le myomètre se relâche sous l'effet de la progestérone, l'endocol se modifie, la glaire cervicale devient abondante, transparente et filante en période ovulatoire et le sein devient une ébauche de la différenciation gravidique en phase lutéale.

C. Principales théories pathogéniques

La physiopathologie de l'endométriose est encore méconnue, plusieurs causes sont envisagées sans qu'aucune ne l'explique entièrement.

Depuis 1860 et la première description d'une pathologie compatible avec l'endométriose par Von Rokitansky, différentes théories ont été explorées au fil des années :

1896 : cellules wolffiennes résiduelles (von Recklinghausen)

1896 : extension directe (Cullen)

1898 : métaplasie cœlomique (Waldeyer, Ivanov et Meyer)

1899 : cellules mullériennes résiduelles (Russel)

1921 : reflux menstruel tubaire et transplantation (Sampson)

1922 : transplantation mécanique (Jacobson)

1925 : dissémination lymphatique (Halban)

1927 : métastase vasculaire (Sampson)

1939 : théorie utérotubaire (Phillip et Huber)

1955 : induction (Levander et Normann)

I. Différentes théories

L'étiologie de l'endométriose est incertaine, de nombreuses théories ont été développées afin d'essayer de comprendre le mécanisme de cette pathologie. On considère cette maladie comme étant multifactorielle et influencée par des facteurs génétiques, hormonaux, ... (3,9,10).

1) Théorie du reflux ou de l'implantation

La principale hypothèse, proposée par Sampson en 1921, reste celle de l'implantation de matériel utérin provenant de menstruations rétrogrades.

Lors des menstruations, les trompes de Fallope peuvent régurgiter du tissu endométrial au niveau de la cavité abdominale. Il se pourrait que des cellules pluripotentes capables de créer de nouveaux foyers d'endométriose empruntent la même voie.

Ces cellules se fixent dans la cavité abdomino-pelvienne, sur le péritoine et les organes pelviens.

De nombreux arguments renforcent cette théorie comme le fait que 90% des femmes présentent des saignements rétrogrades. Différentes études in vivo et ex vivo ont montré la viabilité de ces cellules endométriales régurgitées, leur pouvoir d'adhésion à la surface, d'invasion de la membrane basale et de la matrice extracellulaire, leur capacité d'implantation et la prolifération en acquérant un support vasculaire. De plus, la grande majorité des lésions se trouvent proche des pavillons des trompes de Fallope et dans les zones déclives.

4 étapes seraient donc nécessaires :

1. Régurgitation des cellules endométriales viables
2. Adhésion de ces cellules avec protéolyse du tissu hôte
3. Prolifération oestrogéno-dépendante des lésions avec angiogenèse et lymphangiogenèse
4. Phénomène inflammatoire avec cicatrisation sous forme de fibrose

A l'inverse, cette théorie ne peut expliquer à elle seule la physiopathologie de l'endométriose puisque 90% des femmes présentent des saignements rétrogrades alors que seules 10% développent des lésions d'endométriose. Elle ne peut non plus expliquer les cas d'endométriose à distance de la cavité pelvienne et chez l'homme.

2) Théorie de la métaplasie cœlomique

Au 19ème siècle, Waldeyer, Ivanov puis Meyer ont développé une théorie en se basant sur l'hypothèse que tout tissu provenant de la même origine embryologique (le péritoine pelvien, l'épithélium génital et ovarien et les canaux müllériens proviennent de l'épithélium de la paroi du cœlome embryonnaire) pourraient être à l'origine d'une métaplasie de type endométriale sous l'influence de différents stimuli (infectieux, hormonaux, inflammatoires, mutations génétiques, immunitaires,...) (9).

Cette théorie pourrait être en faveur des localisations atypiques comme la prostate ou la paroi abdominale chez les hommes sous traitements hormonaux, et chez les femmes n'ayant pas d'endomètre fonctionnel (syndrome de Turner ou de Rokitansky).

A l'inverse, la fréquence des métaplasies augmente avec l'âge, ce qui n'est pas le cas de l'endométriose.

3) Théorie des embols vasculaires ou lymphatiques

Dans les années 1920, Halban et Sampson ont décrit la possibilité d'une dissémination par voie lymphatique et hématogène des cellules endométriales.

Cette dissémination pourrait expliquer les localisations atypiques telles que : iliaques, rénales, cutanées, cérébrales, axillaires, nerveuses, pulmonaires, vertébrales, extrémité inférieure des membres inférieurs.

II. Autres facteurs

Aucune de ces théories n'illustre à elle seule cette pathologie complexe. De plus, toutes les femmes présentant un reflux menstruel ne développent pas systématiquement une endométriose et uniquement certaines zones présentent des lésions endométriales.

Des facteurs de susceptibilité individuelle doivent donc certainement intervenir dans le développement de cette maladie. Ces facteurs pourraient être génétiques, anatomiques, immunitaires, inflammatoires, hormonaux, dus à une exposition environnementale, ...

Risk factor	Strength of association
Socio-economic status	↑, limited study
Family history	↑↑
Constitutional factors	
Weight	↓, inconsistent
Peripheral body fat distribution	↑, limited study
Pigmentary traits and sun habits	↑, limited study
Personal habits	
Diet	↓, limited study
Physical activity	↓, limited study
Smoking	↑=, limited study
Alcohol intake	
Reproductive and gynaecological factors	
Age at menarche	↑↑, consistent
Menstrual cycle length	↑↑, consistent
Duration of flow	↑, limited study
Parity	↓↓, consistent
Contraception	
Oral contraceptive use	inconsistent
Environmental factors	
Exposure to polychlorinated biphenyls and dioxin	↑, limited study/inconsistent
Comorbidities	
Gastrointestinal diseases	↑, limited study
Immunological diseases	↑, limited study
Cardiovascular diseases	↑, limited study

Figure 6 - Facteurs de risque d'endométriose (11)

1) Facteurs génétiques

En 2010 et 2011, deux grandes études ont permis l'analyse génétique chez des femmes atteintes d'endométriose ou non. La première étude a été réalisée sur 1907 femmes atteintes et 5292 témoins (12), la seconde sur 3194 femmes atteintes et 7060 témoins (13). Les résultats de ces deux études ont permis d'identifier des variations génétiques significativement associées à la maladie. Pourtant, elles n'augmentent que faiblement (10 à 30%) le risque relatif de développer la maladie et sont retrouvées chez de nombreuses femmes non atteintes (14).

Deux loci majeurs de susceptibilité ont été mis en évidence sur le bras long du chromosome 10 et sur le bras court du chromosome 20 (3). En 2015, une étude française a étudié l'ADN de 259 femmes atteintes d'endométriose et de 288 cas contrôles pour retrouver 4 variants de gènes de susceptibilité en fonction du type d'endométriose situés à proximité du gène codant pour la protéine ZNF366 impliquée dans le métabolisme des estrogènes (15).

Les suspicions de prédisposition génétique sont renforcées par les cas familiaux. En effet, les mères et les sœurs de femmes diagnostiquées avec une endométriose en souffrent plus fréquemment (3).

Dans les implants endométriosiques, il existe une prédominance du récepteur à la progestérone A qui est un inhibiteur du récepteur à la progestérone B (PR-B). De plus, l'hyperméthylation des gènes de régulation des PR-B entraîne une diminution de la régulation du PR-B conduisant à un blocage de l'action de la progestérone (3).

A l'inverse, certains gènes sont hypométhylés comme ceux codant pour le récepteur β aux estrogènes, le facteur stéroïdogénique 1 (SF-1) et l'aromatase. Ce qui provoque une augmentation de l'expression de ces gènes et donc une augmentation du taux d'estrogènes par la surexpression de l'aromatase. L'hypométhylation des gènes du récepteur β aux estrogènes diminue le taux de PR-B augmentant l'effet d'hyperméthylation du gène de régulation des PR-B, elle diminue aussi la concentration en récepteurs α aux estrogènes et augmente la transcription du gène codant pour la COX-2 (3).

Une étude de l'INSERM sur des femmes présentant un endométriome ovarien a montré des différences de méthylation de l'ADN entre les cellules des lésions endométriosiques et les cellules de l'endomètre (une forme particulière de la DNA méthyltransférase 3-like multiplie par sept le risque de développer la maladie) (16).

Chez la femme non endométriosique, l'apoptose augmente en fin de cycle et pendant les menstruations afin de précipiter l'élimination des cellules. Chez la femme endométriosique, l'apoptose diminue dans l'endomètre eutopique et de manière plus marquée dans les tissus ectopiques, ce qui pourrait être lié à une augmentation de l'expression du gène antiapoptosique Bcl-2.

De plus, ces différences génétiques pourraient servir d'outil de diagnostic et de pronostic.

2) Facteurs anatomiques

Les zones de courant de vitesse rapide ou basse sont plus ou moins favorables à l'implantation des cellules.

En effet, les lésions sont rares dans les zones de grand péristaltisme comme les trompes de Fallope ou l'intestin grêle.

L'asymétrie anatomique facilite l'implantation dans certaines zones comme au sein de la cavité abdominale gauche et au niveau des nerfs sciatiques droits (17).

3) Facteurs immunitaires et inflammatoires

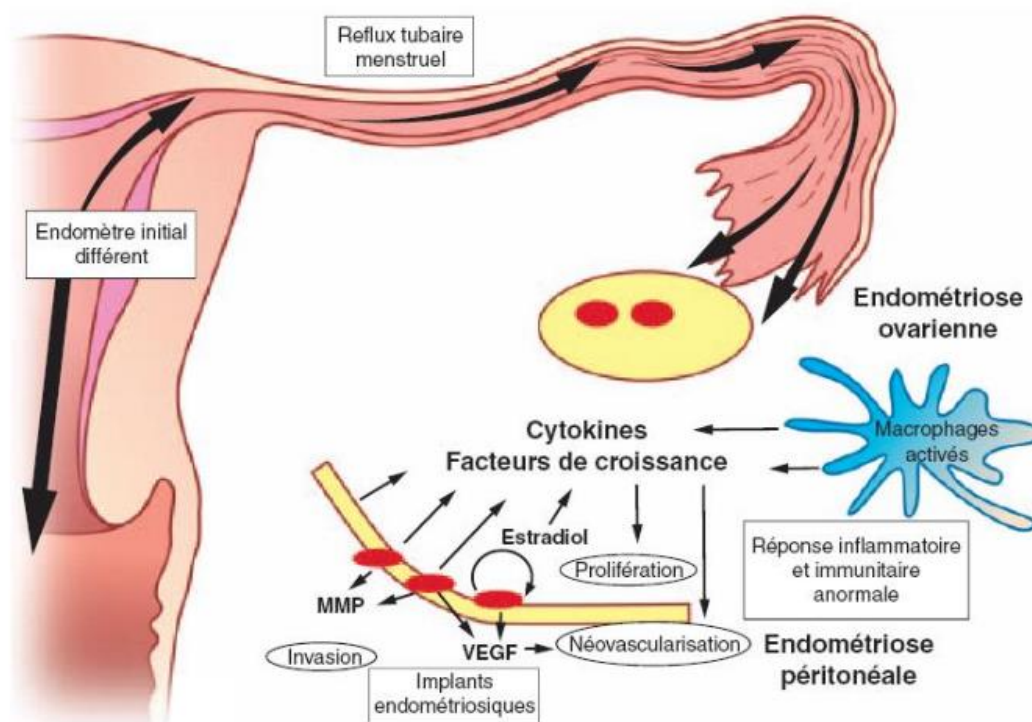


Figure 7 – Le rôle des cytokines dans l'endométriose (18)

A l'hôpital Cochin, des recherches ont par exemple récemment révélé que trois gènes sur les quatre codant pour les récepteurs aux prostaglandines sont 10 à 20 fois plus exprimés dans l'endomètre utérin de patientes atteintes d'endométriose que dans celui de femmes témoins. Elles ont même révélé que ce taux est multiplié par quarante dans les tissus endométriaux extraits de lésions. L'expression de la PTGS2, une enzyme clef de la synthèse des prostaglandines, est augmentée près de 10 fois dans l'endomètre des patientes endométriosiques (14).

Le Tumor Necrosis Factor (TNF α) est retrouvé de façon plus élevée dans le liquide péritonéal des femmes souffrant d'endométriose que chez les femmes indemnes, et associé au TGF cette cytokine va :

- Permettre la prolifération de cellules endométriosiques
- Permettre l'augmentation de l'adhésion des cellules stromales aux cellules mésothéliales ainsi qu'à la matrice extra cellulaire
- Faciliter l'invasion par la stimulation de certaines métalloprotéases matricielles
- Serait impliquée dans l'angiogénèse des implants endométriosiques par stimulation d'une autre cytokine au fort pouvoir angiogénique, l'IL8

D'autres cytokines ou facteurs de croissance sont également augmentés dans le liquide péritonéal des femmes atteintes d'endométriose : Transforming Growth Factor β 1 (TGF β 1), IL6, IL10, IL13 et RANTES. L'étude retrouve une corrélation entre cette augmentation et l'infertilité dans l'endométriose (19) mais aussi les dyspareunies et dysménorrhées (20).

Les facteurs d'inhibition de la migration des macrophages sont pro-inflammatoires et pro-angiogéniques au niveau des cellules endométriales. En leur absence, l'étude a observé une réduction de la croissance et du volume des lésions endométriales ectopiques et une diminution des cyclo-oxygénases 2 (21).

Les femmes souffrant d'une endométriose sévère présentent un stress oxydatif important libérant une grande quantité de radicaux libres dans le péritoine. En bloquant ce phénomène, il serait possible d'inhiber la prolifération des cellules endométriales (22).

4) Facteurs environnementaux

De probables interactions entre les facteurs génétiques et environnementaux seraient impliquées dans l'endométriose via des modifications de la méthylation des gènes.

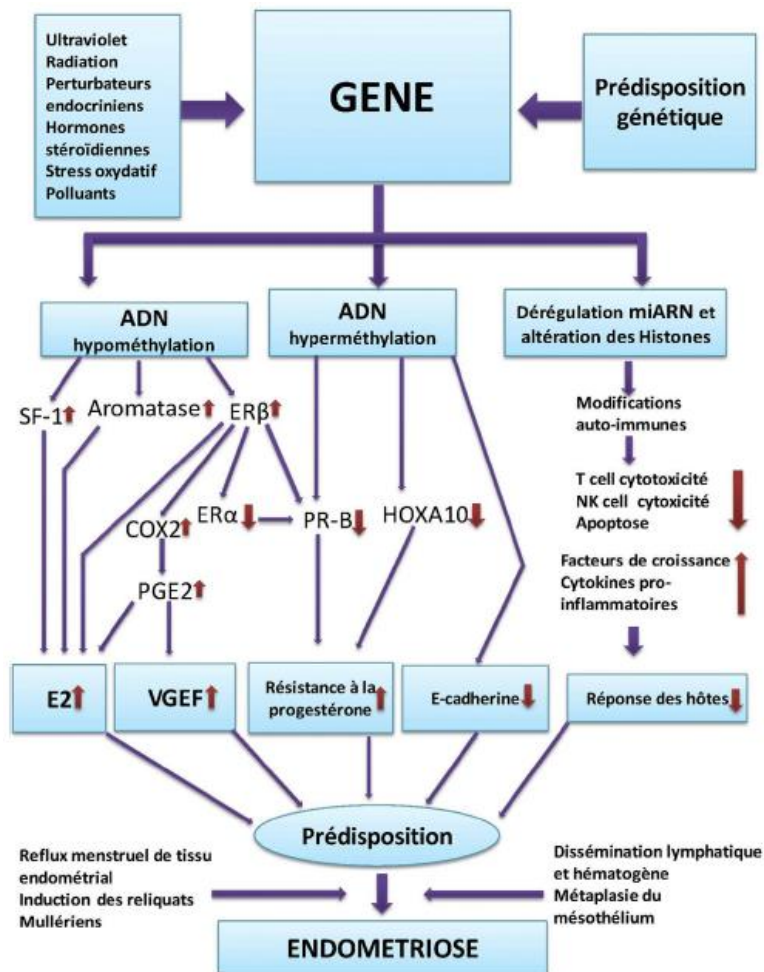


Figure 8 - Régulation épigénétique de l'endométriose selon Kokcu (23)

Les toxiques, toxines et dioxines retrouvés dans l'environnement, l'alimentation et les produits d'hygiène féminine pourraient avoir un impact sur la survenue d'endométriose via une suppression de l'expression des récepteurs à la progestérone ou un rôle de perturbateurs endocriniens sur les récepteurs aux estrogènes (3).

5) Caractéristiques du cycle menstruel et gestité

La ménarche précoce (avant 12 ans), les cycles courts (inférieurs ou égaux à 27 jours), des règles abondantes et plus longues, une ménopause tardive seraient des facteurs de risque d'endométriose. Néanmoins il ne pourrait s'agir que de symptômes de la maladie (11).

La nulligestité est corrélée à une augmentation de la prévalence de l'endométriose (24), de façon indépendante de la fertilité.

6) Niveau socio-économique, tabac, activité physique, prise de contraceptifs oraux et indice de masse corporelle

Deux études ont relevé un lien entre un niveau socio-économique élevé et une atteinte endométriosique. Cette association pourrait être liée à un biais puisque ces femmes ont plus facilement recours à un médecin (24).

Le tabac et l'activité physique régulière (plus de 7 heures par semaine) pourraient avoir des effets protecteurs grâce à leurs effets anti-oestrogéniques. La prise de contraceptif oral pourrait être un facteur protecteur mais également un biais dans l'âge de découverte de l'endométriose, en retardant son diagnostic.

Un Indice de Masse Corporelle supérieur à 25 serait lié à une moindre prévalence d'endométriose (25).

D. Clinique

Il existe trois formes d'endométriose (26) :

- L'endométriose péritonéale, dite superficielle
- L'endométriose sous-péritonéale ou profonde (présentant une infiltration d'au moins 5 mm des organes)
- Les kystes endométriosiques de l'ovaire, encore appelés endométriomes

Une autre pathologie voisine de l'endométriose, l'adénomyose (présence de cellules endométriales au sein du myomètre), se différencie de l'endométriose par son caractère intra-utérin.

Les cellules endométriales, en dehors de l'utérus, réagissent elles aussi aux fluctuations hormonales survenant lors du cycle menstruel. Ce qui provoque aux endroits où elles se trouvent des lésions, nodules ou kystes ainsi que des réactions inflammatoires avec formation de tissu cicatriciel et d'adhérences entre les organes avoisinants.

Cette maladie n'est pas mortelle mais dure jusqu'à la ménopause définitive de la femme.

I. Localisation et aspect des lésions

Les lésions endométriosiques se situent majoritairement dans la cavité pelvienne, c'est-à-dire dans les zones les plus déclives de la cavité abdominale. Différents organes peuvent être touchés comme le péritoine, les ovaires, l'intestin, la vessie, le vagin, les ligaments utéro-sacrés et le rectum ; mais aussi plus rarement au niveau d'organes localisés à distance de l'utérus comme les poumons, les reins, le cerveau ou des cicatrices cutanées. Concernant la localisation cervicale, seuls deux cas ont été rapportés à ce jour. Dans l'un des deux (rapporté en 1993), la patiente souffrait d'attaques cérébrales le premier jour de ses règles, jusqu'à ce qu'elle soit opérée pour retirer la lésion.

Plusieurs organes peuvent être touchés chez une même patiente.

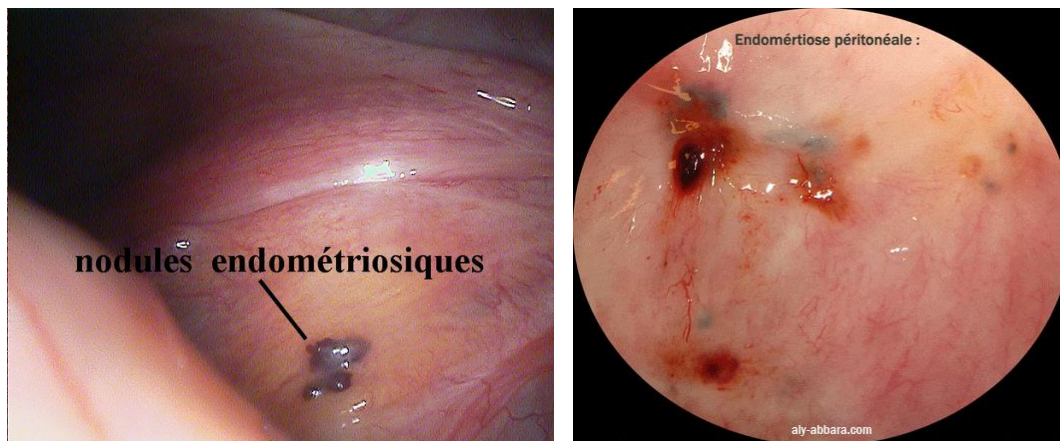


Figure 9 - Nodules endométriosiques (27,28)

Outre leur répartition géographique, une asymétrie est retrouvée au sein même du pelvis puisqu'on constate des atteintes préférentiellement au niveau du compartiment postérieur : rectum, sigmoïde, vagin, cul de sac de Douglas, ligaments utéro-sacrés, annexes, uretères et ligaments postérieurs, concernant 94.4% des femmes ayant une endométriose profonde (17).

Cette asymétrie se retrouve aussi bien pour les lésions superficielles que pour les lésions profondes, ce qui plaide en faveur d'une étiologie commune. Les lésions endométriosiques semblent être sensibles à l'effet de la pesanteur. En effet, les atteintes du cul de sac de Douglas semblent être les plus fréquentes à l'inverse des lésions vésicales car elles sont nettement au-dessus de celui-ci.

Les atteintes de la vessie et du rectum entraînent dyschésie (gêne à la défécation avec la nécessité de poussées excessives), dysurie et rectorragies.

La confirmation du diagnostic se fait lors d'une chirurgie devant des lésions péritonéales macroscopiques typiques que l'on décrit comme rouges, marrons, bleu foncé ou encore noirâtres. Les kystes ovariens sont souvent de couleur chocolat et il peut également exister des adhérences denses avec rétractation des organes touchés.

C'est pourquoi le diagnostic d'endométriose doit être histologique selon la classification de l'American Fertility Society qui date de 1979, révisée en 1985 puis en 1996.

Cette classification est faite selon la taille et la profondeur des lésions et selon la densité et l'étendue des adhérences.

Il existe 3 types de lésions selon l'évolution de la maladie : les lésions rouges, qui définissent le premier stade, les lésions noires ou bleu foncé, qui apparaissent lorsque le péritoine est infiltré et les lésions cicatricielles blanchâtres qui évoquent une « guérison spontanée ».

En plus de ces 3 lésions « visibles », on peut trouver des lésions invisibles et des lésions profondes s'infiltrant à plus de 5 mm sous le péritoine.

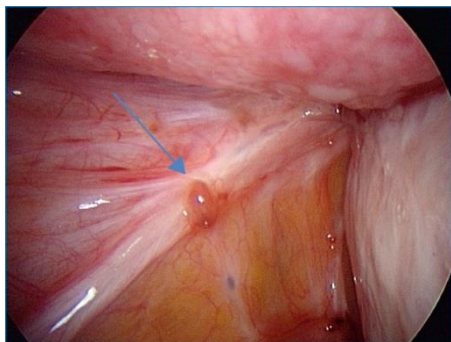


Figure 10 - Présence d'une lésion rouge, hypervascularisée associée à une lésion typique noire (29)

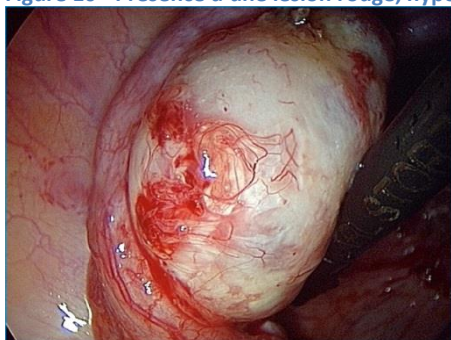


Figure 11 - Zone hypervascularisée en surface de l'ovaire correspondant à une lésion d'endométriose débutante (29)

En 2017, la Société Internationale sur l'Endométriose a proposé un consensus pour créer une nouvelle classification. Les différents professionnels ont proposé une boîte à outils avec la classification révisée de la Société Américaine de Fertilité et si besoin, le système de notation Enzian et l'Index de Fertilité dans l'Endométriose (30).

REVISED AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS 1985

Patient's Name _____ Date: _____

Stage I (Minimal) 1-5 Laparoscopy _____ Laparotomy _____ Photography _____
 Stage II (Mild) 6-15 Recommended Treatment _____
 Stage III (Moderate) 16-40 _____
 Stage IV (Severe) >40 _____
 Total _____ Prognosis _____

Peritoneum	ENDOMETRIOSIS	< 1 cm	1 - 3 cm	> 3 cm
		Superficial	1	2
	Deep	2	4	6
Ovary	R Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
	L Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
POSTERIOR CULDESAC OBLITERATION		Partial	Complete	
		4	40	
Ovary	ADHESIONS	< 1/3 Enclosure	1/3-2/3 Enclosure	> 2/3 Enclosure
	R Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	L Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
Tube	R Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	L Filmy	1	2	4
	Dense	4*	8*	16

*If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16.

Additional Endometriosis: _____

Associated Pathology: _____

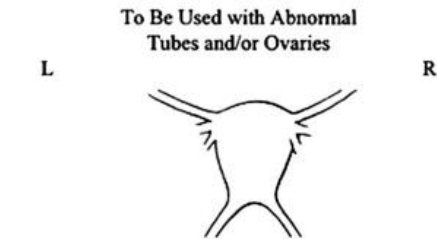
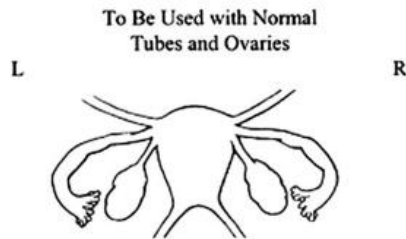


Figure 12 - Système de notation révisé de la Société Américaine de Fertilité (31)

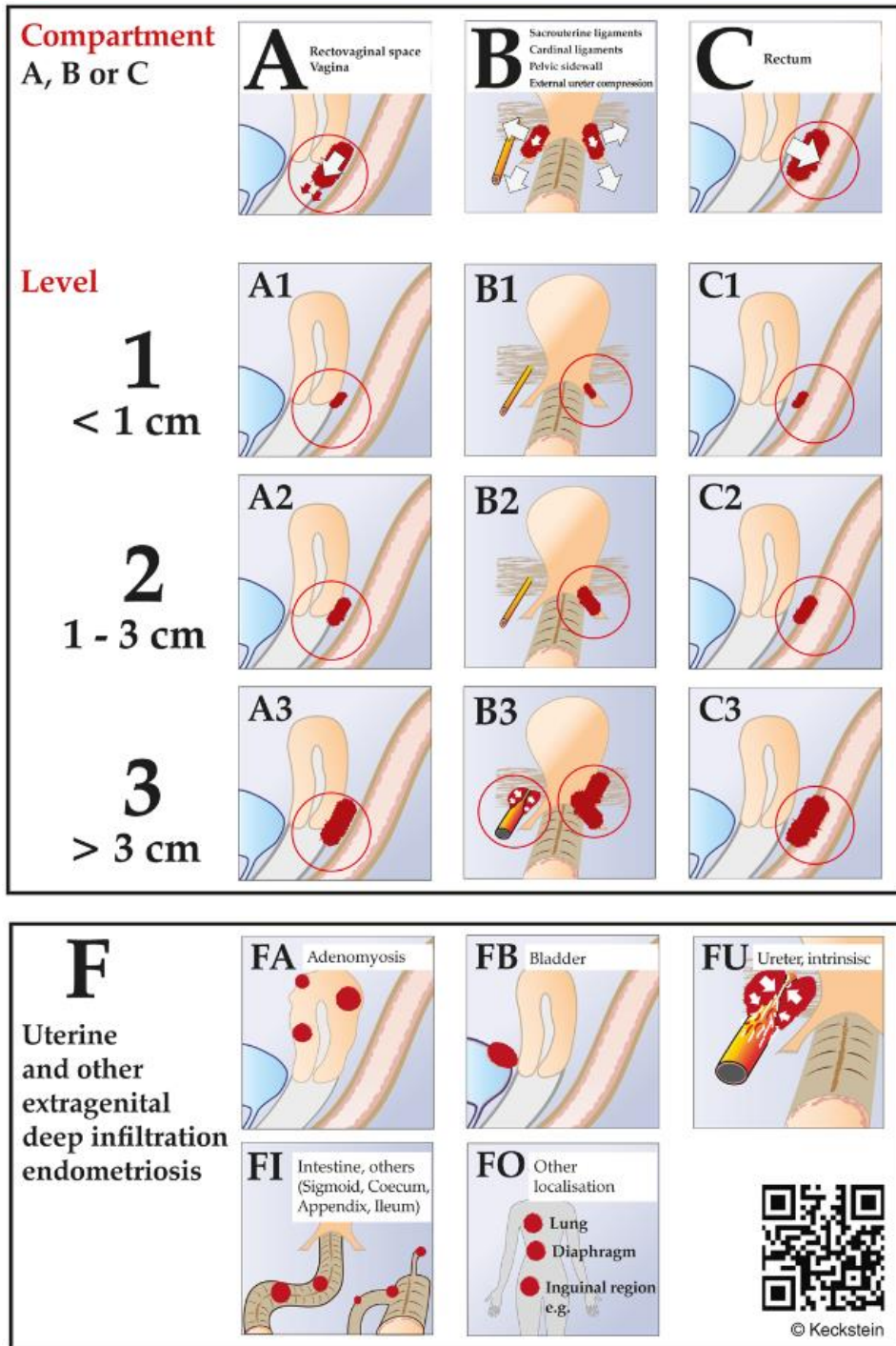


Figure 13 - Système de notation ENZIAN dans l'endométriose profonde (32)

Score fonctionnel minimal (Least Function = LF) post-opérateur

Score	Description	Left	Right
4	= Normal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	= Mild Dysfunction	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	= Moderate Dysfunction	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1	= Severe Dysfunction	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	= Absent or Nonfunctional	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

Lowest Score	<input type="checkbox"/>	+	<input type="checkbox"/>	=	<input type="text"/>
	Left		Right		LF Score

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

Pourcentage de grossesse estimé grâce au score EFI

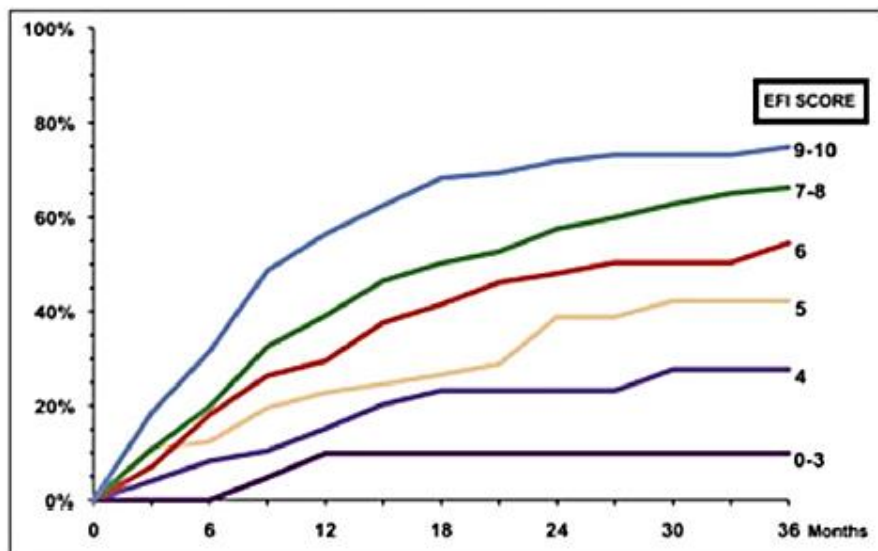


Figure 14 - Index de fertilité dans l'endométriose (33)

II. Symptômes

Les symptômes ressentis sont très variables selon l'atteinte et de façon individuelle. Certaines endométrioses sont même asymptomatiques. La sévérité des symptômes n'est pas systématiquement corrélée à l'étendue des lésions induites par la maladie.

Les signes cliniques d'endométriose sont très peu spécifiques. Ils se retrouvent largement dans la population générale et aucun n'est pathognomonique. Les principaux symptômes sont les dysménorrhées et les dyspareunies profondes retrouvés chez plus de 50% des patientes atteintes ; mais aussi les douleurs à la défécation, les douleurs non cycliques, l'infertilité, l'asthénie et la dysurie.

Les lésions d'endométriose sont constituées de cellules hormono-dépendantes et entraînent donc des micro-hémorragies causant des douleurs mais aussi des phénomènes inflammatoires, des infiltrations nerveuses et des adhérences. Les douleurs peuvent donc être cycliques et/ou chroniques.

Souvent, il existe une relation croissante entre la fréquence et la sévérité des symptômes et les stades de la maladie même si cette corrélation n'est pas systématique.

1) Douleurs

Les douleurs peuvent être mesurées grâce à une échelle d'évaluation de la douleur.

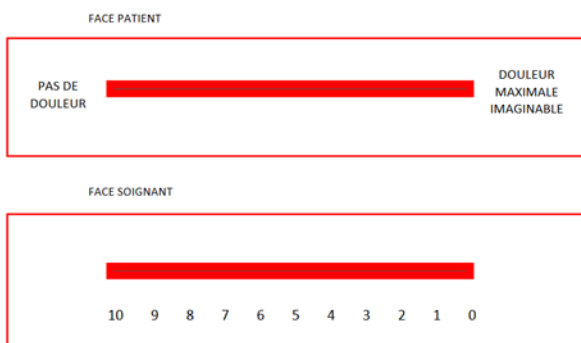


Figure 15 - Echelle Visuelle Analogique (EVA) (34)



Figure 16 - Echelle Numérique (34)

Les dysménorrhées représentent le premier motif de consultation des femmes souffrant d'endométriose. C'est également un symptôme très fréquent dans la population générale

mais elles semblent plus sévères chez les femmes ayant des lésions d'endométriose et plus fréquentes. Elles se retrouvent chez 75 à 90% d'entre elles et sont définies comme des spasmes intermittents, associés au cycle menstruel qui durent entre 24 et 72 heures. Les douleurs sont centrées sur la région sus-pubienne avec des irradiations possibles dans le dos, les cuisses et la région lombaire.

Les douleurs sont secondaires aux implants endométriosiques et aux phénomènes inflammatoires résultants des micro-saignements, car les lésions sont hormono-dépendantes. Leur caractère sévère est souvent révélateur d'endométriose, et il s'agit fréquemment du symptôme le plus précoce. Il est donc primordial d'évoquer le diagnostic d'endométriose devant une consommation importante d'anti-inflammatoires ou des douleurs intenses, ayant des répercussions sur la qualité de vie, résistantes aux traitements classiques (AINS) et s'atténuant totalement ou partiellement en période d'aménorrhée. En cas d'éviction scolaire de 24 à 48 heures souvent renouvelées à chaque cycle ou de dispenses d'activités physiques régulières, il est important de penser à questionner la patiente car c'est fréquemment le signe d'une installation d'une endométriose grave et souvent profonde.

Les douleurs abdominopelviennes sont ressenties comme des douleurs récurrentes parfois très aiguës aux ovaires, des contractions utérines type « accouchement », ... notamment au moment des règles. Chez certaines patientes, une importante innervation des lésions pourrait contribuer aux douleurs extrêmes parfois ressenties.

Les douleurs pelviennes chroniques entraînent une invalidité et une détresse causant un impact social et économique important (35).

En cas de lésions au niveau urinaire, les douleurs peuvent provoquer des problèmes à la miction, des infections à répétition, ...

Au niveau intestinal, les lésions entraînent des douleurs et troubles intestinaux de type gastro-entérite, ballonnements, gonflements, ...

Il peut arriver de retrouver des douleurs de dos et d'épaules de type névralgies, douleurs lombaires, compression au niveau du diaphragme, ... et aussi souvent une fatigue chronique, sentiment d'épuisement, stations debout/assise difficiles, ...

L'un des symptômes majeur est aussi la dyspareunie à la pénétration profonde. L'interrogatoire retrouve souvent des douleurs stéréotypées, reproductibles d'un rapport à l'autre.

L'impact sur la qualité de vie des femmes est considérable. L'explication de ces douleurs est liée à une infiltration des ligaments utéro-sacrés et aux lésions de la cloison rectovaginale.

2) Infertilité

Selon les études, 25 à 50% des femmes infertiles ont de l'endométriose et inversement 30 à 50% des femmes ayant de l'endométriose sont infertiles (36).

Cette hypofertilité peut être expliquée par les adhérences tubaires et/ou annexielles. Ceci ne concerne que de faibles proportions de femmes endométriosiques infertiles. Pour les autres, les mécanismes ne sont pas clairement identifiés mais beaucoup ont été proposés et l'origine est certainement multifactorielle (37) :

- Des troubles de la folliculogénèse
- Des troubles de la maturation ovocytaire en fin de phase folliculaire
- Un effet du liquide péritonéal : immobilisation rapide des spermatozoïdes par les phénomènes inflammatoires
- Un endomètre eutopique altéré qui entraîne une production accrue de prostaglandines, une activation des macrophages et une activation de l'aromatase
- L'existence d'endométriomes altère la fonction endocrine et ovulatoire de l'ovaire (insuffisance ovarienne)
- Des trompes atrophiées
- Un problème lors de la nidation
- La douleur peut aussi être un frein à la possibilité même d'avoir une procréation naturelle efficace.

Souvent, la maladie est découverte de façon fortuite lorsque la patiente consulte pour une difficulté à concevoir un enfant. Une partie importante des patientes endométriosiques est effectivement infertile. L'explication scientifique de ce lien n'est pas entièrement élucidée. La présence d'amas de tissus, et notamment celle de kystes ovariens, peut créer une barrière mécanique à la fécondation dans le cas de lésions graves. Des études récentes montrent par ailleurs que l'endomètre des patientes endométriosiques présente des profils

hormonaux et d'expression des gènes anormaux. Il se pourrait donc que l'utérus des patientes présente des caractéristiques défavorables à l'implantation d'un embryon.

Une étude française menée sur 750 femmes révèle que l'endométriose augmente significativement le risque de fausses couches. Elle révèle l'existence d'un sur-risque de fausse couche précoce au premier trimestre de grossesse en cas d'endométriose. 29,1% des grossesses des femmes présentant une endométriose ont abouti à une fausse couche contre seulement 19,4% dans le groupe contrôle. Les chercheurs ont ensuite intégré les éventuels épisodes d'infertilité antérieurs mais ont toujours retrouvé ce sur-risque (38).

	Controls		Endometriosis		P-value				
	n	Rate % (95% CI)	n	Rate % (95% CI)					
Total	187/964	19.4 (16.1–22.7)	139/478	29.1 (23.9–34.3)	0.0014				
Fertile women	72/583	12.3 (8.9–15.8)	67/341	19.6 (14.0–25.3)	0.014				
Infertile women	115/381	30.2 (24.0–36.4)	72/137	52.6 (43.1–62.0)	0.0002				
Previous ART treatment for infertility	41/123	33.3 (23.1–43.5)	50/86	58.1 (45.9–70.3)	0.008				
<i>Rates of previous miscarriages according to the surgical classification</i>									
	Controls		SUP		OMA		DIE		P-value
	n	Rate (95% CI)	n	Rate (95% CI)	n	Rate (95% CI)	n	Rate (95% CI)	
	187/964	19.4 (16.1–22.7)	33/87	37.9 (25.4–50.5)	28/104	26.9 (16.3–37.6)	78/287	27.2 (20.4–34.0)	0.005
<i>Rates of previous miscarriages according to rAFS stage</i>									
	Controls		Stages I–II		Stages III–IV				
	n	Rate (95% CI)	n	Rate (95% CI)	n	Rate (95% CI)	P-value		
	187/964	19.4 (16.1–22.7)	62/215	28.8 (21.9–35.8)	77/263	29.3 (21.7–36.9)	0.006		

n, number of pregnancies; SUP, superficial endometriosis; OMA, endometrioma; DIE, deep infiltrating endometriosis; rAFS, according to The Revised American Fertility Society Classification of Endometriosis.

Figure 17 - Taux de fausses-couches antérieures (38)

Un programme de recherche piloté par le Dr Louis Marcellin, qui vise à cerner les causes biologiques de ce lien entre endométriose et fausses couches, a démarré à l'hôpital Cochin. Il cherche à recruter 1800 femmes afin d'étudier l'impact de l'endométriose sur différents paramètres de la grossesse dont les risques de prématurité et de complications durant la grossesse.

Plus le délai est important et plus la maladie est sévère lors de sa prise en charge. De ce fait, le pronostic sur l'infertilité est plus incertain et le risque de récurrence est augmenté.

Dans certains cas, la grossesse peut améliorer les symptômes des femmes endométriosiques.

3) Symptômes digestifs (39)

Les signes digestifs d'endométriose sont majoritairement dus à la présence de muqueuse endométriale au niveau de la paroi du colon ou du rectum. Ces signes ne sont pas spécifiques et peuvent également être causés par des implants minimes d'endométriose péritonéale au niveau du cul de sac de Douglas.

Les lésions se trouvent principalement au niveau du colon sigmoïde mais peuvent parfois être retrouvées sur l'iléon terminal, le caecum ou encore l'appendice.

Les troubles du transit pendant les règles sont en général des diarrhées ou des selles plus molles, plusieurs fois par jour, causés par les phénomènes inflammatoires récurrents dus aux microhémorragies cycliques. Il peut s'agir également de constipation avec dyskinésie terminale pendant toute la durée des règles, la cause est soit une sténose, soit une perte de mobilité pariétale colorectale.

Les douleurs à la défécation ou ténésmes sont provoquées par la fixation rigide du rectum ou de la charnière colorectale au torus utérin, aux ligaments utéro-sacrés ou au fornix du vagin et exacerbées par les inflammations cycliques de la paroi rectale.

Les rectorragies cataméniales sont plus rares et dues à une infiltration de la muqueuse.

Ces symptômes sont très peu spécifiques et sont également rapportés dans d'autres pathologies ayant une composante inflammatoire comme le syndrome du côlon irritable ou des troubles fonctionnels intestinaux, qui peuvent également coexister avec l'endométriose.

Même si tous ces signes sont plus fréquents lorsqu'il existe une infiltration du rectum, les autres types d'endométriose les expriment également de façon importante.

4) Signes urinaires

La localisation urinaire représente une faible proportion des atteintes endométriosiques, la plupart des lésions sont vésicales (endométriose profonde avec atteinte endométriosique du détrusor), les autres localisations se situent au niveau des uretères et des reins.

Les signes évocateurs sont les cystites à répétition avec ECBU négatif, les pollakiuries, les cystalgies, les impériosités mictionnelles, les douleurs mictionnelles et les hématuries. Le caractère le plus important est, comme dans toute lésion d'endométriose, la nature cyclique des troubles.

III. Complications

1) Cancer

Les lésions d'endométriose peuvent se définir comme des « métastases bénignes ». Pour une patiente endométriosique, le risque de développer un cancer de l'ovaire est de 2% (40), il concerne des sous-types rares de cancers ovariens, comme le carcinome à cellules claires de l'ovaire, ou l'adénocarcinome endométrioïde. Selon la HAS, le lien entre cancer de l'ovaire et endométriose n'est pas démontré (26).

2) Risque accru d'autres pathologies (11,41)

Les femmes ayant une endométriose sont plus à risque de souffrir d'un certain nombre d'autres maladies, en particulier des troubles auto-immuns, des allergies, de l'asthme, de l'hypothyroïdie, un syndrome de fatigue chronique, de fibromyalgie, de migraines, de diabète ou de maladies cardiovasculaires (multiplié par 1.4).

Par rapport à la population générale féminine, les femmes atteintes d'endométriose présentent un taux plus élevé d'hypothyroïdie (9,6% contre 1,5%), de fibromyalgie (5,9% contre 3,4%) et de syndrome de fatigue chronique (4,6% contre 0,03%). Elles ont également un taux plus élevé de maladies inflammatoires auto-immunes, à savoir de polyarthrite rhumatoïde (1,8% contre 1,2%), de lupus érythémateux disséminé (0,8% contre 0,04%), de syndrome de Sjögren (0,6% contre 0,03%) et de sclérose en plaque (0,5% contre 0,07%). On remarque aussi que les femmes ayant une endométriose présentent plus fréquemment des allergies et de l'asthme, 61% et 12% d'entre elles en souffrent respectivement contre 18% et 5% dans la population générale féminine, et leur nombre est encore plus élevé en cas de fibromyalgie ou de syndrome de fatigue chronique concomitante (88% et 25% respectivement).

3) Impact sur la qualité de vie et sur la vie sexuelle (42)

L'endométriase et ses traitements peuvent entraîner chez certaines femmes des états dépressifs et une fatigue chronique (anxiété réactionnelle proche du « burn-out »), une immense frustration (peu ou pas de rapports sexuels, régimes alimentaires, ...), des troubles du sommeil (réveils par des douleurs à répétition, ...), des difficultés à prendre soin de soi (perte de confiance, problème de poids, ...), des difficultés à prendre soin de sa famille (éducation des enfants, divorces fréquents, ...), des difficultés à assumer sa vie professionnelle (arrêts maladie fréquents, incompréhension, ...) mais aussi des difficultés à profiter de sa vie sociale (isolement, solitude face à la maladie, incompréhension des proches, impossibilité d'aller dans un lieu où il n'y a pas de toilettes, ...).

Le compagnon et l'entourage proche d'une femme atteinte d'endométriase sont eux aussi directement impactés. Le compagnon peut se sentir seul, affaibli, impuissant face aux douleurs de sa femme qui, à son tour, peut finir par s'enfermer dans la maladie. Il est donc très difficile pour ces couples de surpasser cette épreuve.

Au niveau professionnel, une femme atteinte d'endométriase peut se faire reconnaître comme « travailleur handicapé ».

Table 2
Change of somatic/clinical features 10 months after surgery in patients with DIE (n=57), peritoneal endometriosis (n=39) and vaginal resection (n=21).

Clinical features	Deep infiltrating endometriosis	p	Vaginal resection	p	Peritoneal endometriosis	p
NAS ^a during intercourse	6.18 vs. 2.49	<0.001**	6.64 vs. 2.18	<0.001**	5.05 vs. 2.85	<0.001**
NAS ^a after intercourse	4.91 vs. 2.28	<0.001**	5.09 vs. 2.59	<0.01**	4.59 vs. 2.56	<0.001**
Frequencies of intercourse/month	6.47 vs. 6.82	0.52	6.34 vs. 7.03	0.85	6.41 vs. 7.13	0.32
Interruption of intercourse	2.35 vs. 1.05	<0.001**	2.45 vs. 1.64	<0.001**	2.31 vs. 1.64	<0.001**
Avoidance of intercourse	2.51 vs. 3.0	<0.001**	2.27 vs. 2.98	<0.001**	2.69 vs. 3.05	<0.001**
FSDS ^b		0.04 [†]		0.25		0.34
FSFI ^c		0.21		0.98		0.11

^a Numeric analogue scale 1–10.

^b Female Sexual Distress Scale (FSDS).

^c Female Sexual Function Index (FSFI).

[†] p < 0.05.

** p < 0.001.

Figure 18 - Changement des caractéristiques somatiques et de signes cliniques 10 mois après chirurgie chez des patientes souffrant d'endométriase profonde (n=57), d'endométriase péritonéale (n=39) et en cas de résection vaginale (n=21) (42)

Table 3
Change of psychosomatic features 10 months after surgery in patients with DIE (n=57), peritoneal endometriosis (n=39) and vaginal resection (n=21).

Psychosomatic features	Deep infiltrating endometriosis	p	Vaginal resection	p	Peritoneal endometriosis	p
Satisfaction with sexuality	2.68 vs. 3.84	<0.001**	2.36 vs. 3.25	<0.001**	3.0 vs. 3.49	0.04 [†]
Feelings of femininity	3.0 vs. 3.78	<0.001**	2.95 vs. 3.51	0.02 [†]	3.04 vs. 3.98	0.04 [†]
Feelings of guilt towards the partner	2.84 vs. 2.30	<0.001**	3.27 vs. 2.45	0.01 [†]	2.54 vs. 1.90	<0.001**
Feelings of being a burden for the partner	2.96 vs. 2.19	0.02 [†]	3.19 vs. 2.77	0.12	2.90 vs. 2.03	<0.001**
Fear of separation because of pain	2.48 vs. 1.98	0.97	2.67 vs. 1.95	0.05	2.30 vs. 1.72	0.04 [†]
Physical tension before/during intercourse	0.39 vs. 0.09	0.02 [†]	0.41 vs. 0.33	0.68	0.44 vs. 0.23	0.04 [†]
Afraid of pain before/during intercourse	0.72 vs. 0.28	<0.001**	0.66 vs. 0.50	0.07	0.56 vs. 0.33	0.02 [†]
Psychical tension before/during intercourse	0.38 vs. 0.17	0.02 [†]	0.36 vs. 0.09	0.03 [†]	0.33 vs. 0.31	0.88
Physical and psychical relaxation during intercourse	0.25 vs. 0.36	0.66	0.31 vs. 0.40	0.88	0.34 vs. 0.44	0.27
Quality of sex life	3.25 vs. 3.91	<0.001**	3.11 vs. 3.98	0.04 [†]	3.41 vs. 4.08	0.04 [†]

[†] p < 0.05.

** p < 0.001.

Figure 19 - Changement des caractéristiques psychosomatiques 10 mois après chirurgie chez des patientes souffrant d'endométriase profonde (n=57), d'endométriase péritonéale (n=39) et en cas de résection vaginale (n=21) (42)

La répercussion sur les différents aspects de la vie quotidienne selon l'étude de Fourquet et al (43) portant sur une cohorte de 108 patientes est résumée dans le tableau suivant :

Limitation dans les tâches quotidiennes	79%
Relations sexuelles	66%
Exercice physique	56%
Appétit	54%
Sommeil	54%
Activité sociale	48%
Relations avec les enfants	45%

Quel que soit le stade de l'endométriose, 40 à 52% des femmes rapportent un impact sévère sur leur activité sexuelle (44).

Différents questionnaires pour évaluer la qualité de vie des patientes souffrant d'endométriose ont été créés :

- L'EHP-30 : un auto-questionnaire où chaque réponse aux domaines évalués est transformée en données numériques de 0 (indiquant le meilleur état de santé) à 100 (indiquant le pire état de santé)
- L'EHP-5D : un auto-questionnaire plus court qui définit l'état de santé de la patiente en cinq dimensions (la mobilité, les soins personnels, les activités habituelles, la douleur/inconfort et l'anxiété/dépression). Ce questionnaire a été validé pour tenir compte de la variabilité de l'état de santé de la patiente

L'échelle validée de la qualité de vie peut être utilisée pour quantifier les atteintes de la patiente (45). Elle mesure 15 points dans 5 catégories en attribuant une note de 1 à 7 (1 = horrible / éprouvant, 2 = malheureux, 3 = majoritairement insatisfait, 4 = mitigé, 5 = majoritairement satisfait, 6 = heureux / ravi, 7 = enchanté).

Conceptual Category	Scale Item
Material and Physical Well-being	Material well-being and financial security
Relationships with other People	Health and personal safety
	Relations with parents, siblings, other relatives
	Having and raising children
	Relations with spouse or significant other
Social, Community, and Civic Activities	Relations with Friends
	Activities related to helping or encouraging others
Personal Development and Fulfillment	Activities related to local and national government
	Intellectual development
	Personal understanding
	Occupational role
Recreation	Creativity and personal expression
	Socializing
	Passive and observational recreational activities
	Active and participatory recreational activities

Figure 20 - Echelle de la qualité de vie de Flanagan (45)

IV. Diagnostic

On observe souvent un retard de diagnostic important dû au tabou lié aux règles et à la banalisation de la douleur féminine ce qui retarde la consultation des femmes. Les médecins sont peu formés sur cette pathologie et ont tendance à sous-estimer les douleurs des patientes même si l'actualité améliore la connaissance de cette pathologie.

On estime le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic de la maladie entre 8 et 12 ans, il est réduit à 3 ans en cas de consultation pour infertilité. Ces chiffres en font la maladie avec le plus grand retard de diagnostic.

L'endométriose est une cause fréquente d'algies pelviennes et donc une cause fréquente de consultation en médecine générale. Des douleurs résistantes au traitement ou la prise trop importante d'AINS en période cataméniale doivent toujours orienter vers un diagnostic possible d'endométriose. Le diagnostic est difficile car il est basé sur un faisceau d'arguments comprenant des symptômes pouvant évoquer plusieurs autres maladies.

Un gynécologue spécialiste peut suspecter une endométriose et sa localisation grâce à l'examen gynécologique classique et l'écoute des symptômes qui ont souvent un caractère cyclique et sévère décrits par la patiente.

Le diagnostic définitif de l'endométriose est purement histologique mais les lésions peuvent être indépendantes des symptômes, c'est-à-dire que l'absence de lésions n'est pas suffisante pour infirmer un diagnostic.

Cette maladie a été redécouverte récemment, les données sont donc relativement récentes. De nouvelles recommandations de bonne pratique ont été émises en décembre 2017 par la Haute Autorité de Santé (HAS).

Les principaux examens utilisés dans le diagnostic sont : l'échographie, l'IRM, l'écho-endoscopie rectale et le colo-scanner. En dernier recours une coelioscopie exploratrice peut être demandée par le médecin.

Le fait que ces examens soient réalisés et interprétés par des radiologues ayant une expérience de l'endométriose améliore le diagnostic.

A ce jour, il n'existe pas de test non-invasif permettant de diagnostiquer une endométriose.

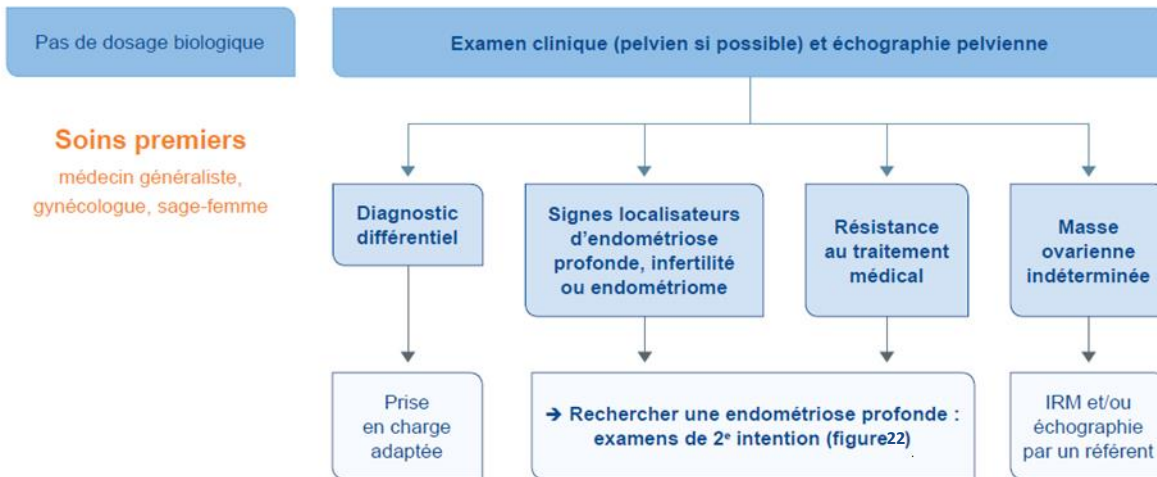


Figure 21 - Examens de première intention à la recherche d'une endométriose (26)

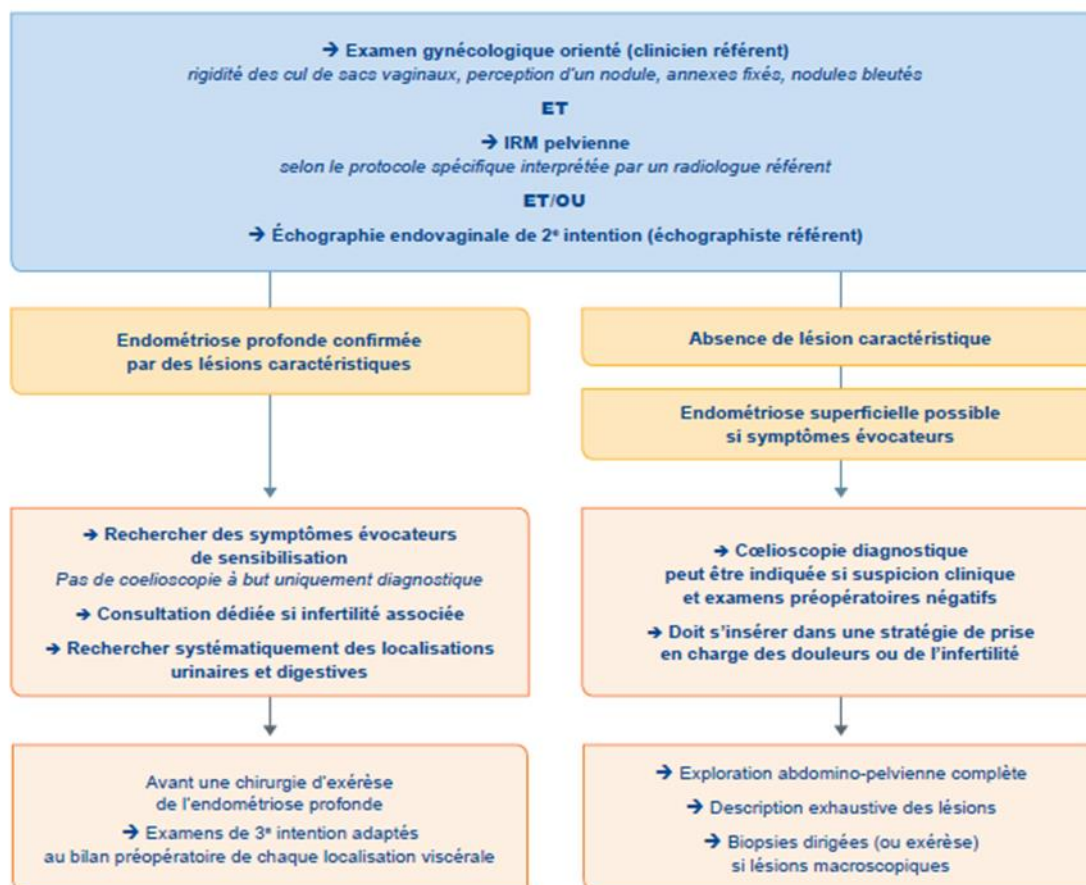


Figure 22 - Examens de soins de deuxième intention à la recherche d'une endométriose (26)

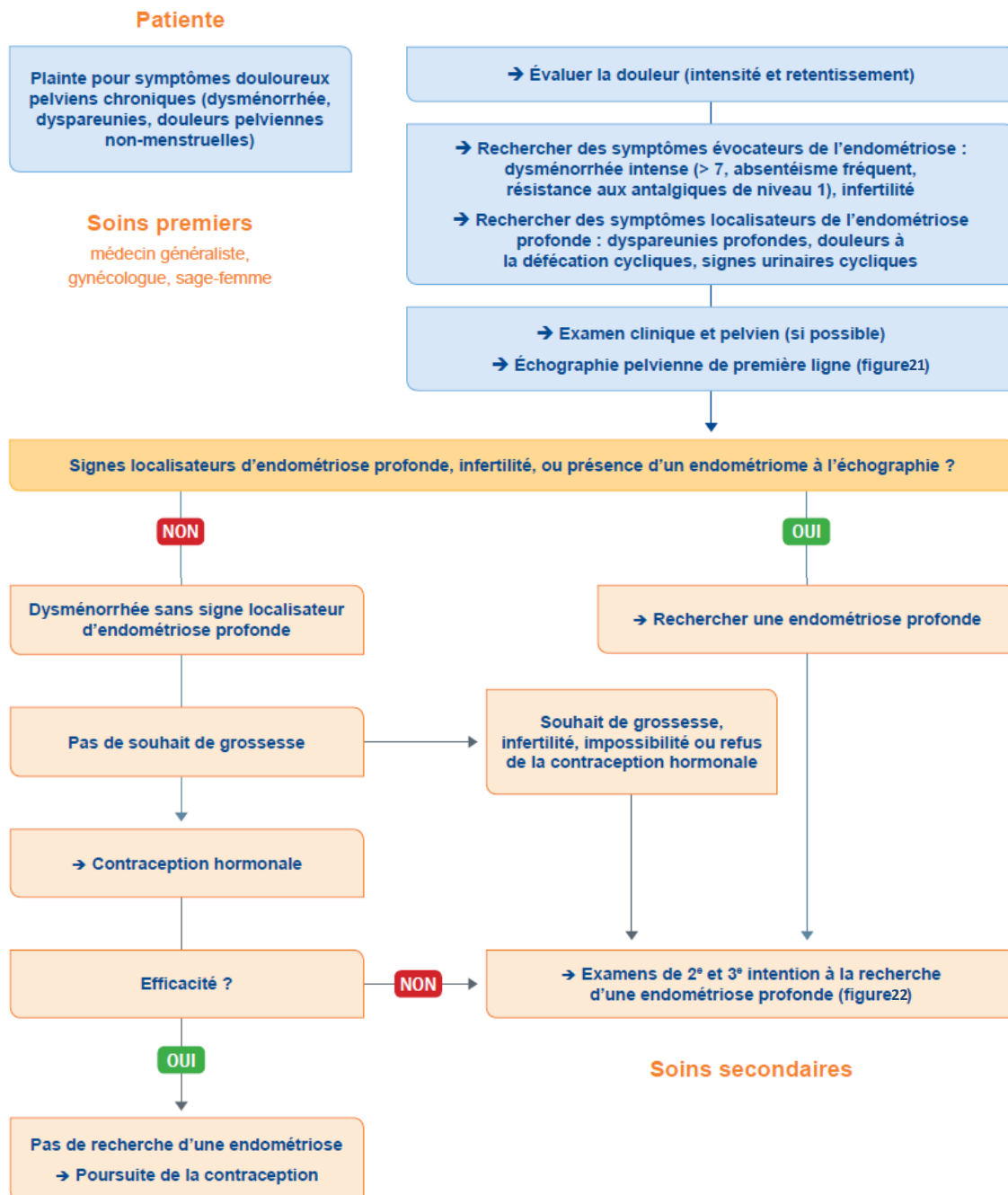


Figure 23 - Stratégie diagnostique devant des symptômes douloureux pelviens chroniques (26)

1) Examen clinique

L'interrogatoire devra être minutieux à la recherche des symptômes principaux d'endométriose : les dysménorrhées, les douleurs pelviennes chroniques, les dyspareunies, l'infertilité et des signes secondaires (les douleurs à la défécation, les troubles du transit, les signes urinaires).

Les symptômes cycliques ou exacerbés par la période cataméniale, l'association de dysménorrhées avec au moins un autre symptôme d'endométriose et des symptômes sévères (score de douleur supérieur à 7) sont très évocateurs d'endométriose.

La résistance aux antalgiques de niveau 1, la nécessité de rester allongée, la répercussion sur l'activité quotidienne et professionnelle sont également à rechercher.

Les paramètres qui peuvent alerter sont : une histoire familiale d'endométriose, un absentéisme à l'école pendant les règles et une contraception orale commencée tôt dans l'adolescence et prolongée.

Selon la HAS (26), il est nécessaire d'évaluer la qualité de vie (grâce aux questionnaires cités précédemment) et de rechercher les symptômes évocateurs et localisateurs de l'endométriose. L'examen physique gynécologique doit être réalisé systématiquement dès qu'il existe une suspicion d'endométriose.

L'examen clinique doit se faire au spéculum puis il est nécessaire de pratiquer un toucher vaginal et rectal.

Il faut rechercher :

- La visualisation de lésions bleutées à l'examen au spéculum du vagin
- La palpation de nodules au niveau des ligaments utéro-sacrés ou du cul-de-sac de Douglas
- La douleur à la mise en tension des ligaments utéro-sacrés
- Un utérus rétroversé
- Des annexes fixées au toucher vaginal

2) Examen paraclinique

Lors d'une suspicion clinique d'endométriose, il est nécessaire d'effectuer un bilan paraclinique. Celui-ci a pour but de confirmer le diagnostic et de préciser la localisation et la taille de lésions. Il faut également pouvoir effectuer une cartographie complète des lésions en précisant non seulement la géographie de ces lésions mais également leur taille.

a) Echographie

C'est l'examen de première intention devant toute suspicion d'endométriose en raison de son faible coût, de sa facilité d'accès et de sa faible nocivité.

Cet examen peut être réalisé par voie sus pubienne mais sera plus performant par voie endovaginale et réalisé pendant la période cataméniale. Elle est très opérateur dépendant.

L'intérêt diagnostique est surtout démontré pour les endométriomes typiques.

Il est préférable de pratiquer cet examen lors de la recherche d'une endométriose rectale ou de la charnière recto-sigmoïdienne.



Figure 24 - Echographe couleur



Figure 25 - Échographie endovaginale : endométriose infiltrant la tunique musculaire de la face antérieure du rectum, mise en évidence par échographie endovaginale sous la forme d'un épaissement hypoéchogène de la paroi rectale (46)

b) Imagerie à Résonance Magnétique (IRM)

C'est l'examen non invasif de référence devant toute suspicion d'endométriose, mais sa négativité ne permet pas d'écarter le diagnostic. Il est également opérateur dépendant et nécessite le recours à des radiologues expérimentés.

L'IRM pelvienne est plus sensible mais moins spécifique que l'échographie endovaginale. Leurs performances sont tout de même considérées comme similaires.

Il est préférable d'utiliser cet examen lors de la recherche d'atteinte des ligaments utérosacrés, du vagin, de la cloison rectovaginale ou de localisations digestives extra-pelviennes.



Figure 26 - Appareil à Imagerie par Résonance Magnétique



Figure 27 - IRM pelvienne, coupe axiale, séquence T1 avec saturation de graisse : nodule spiculé d'endométriose profonde postérieure infiltrant la face antérieure du rectum, contenant des kystes de sang responsables d'un hypersignal intense (46)

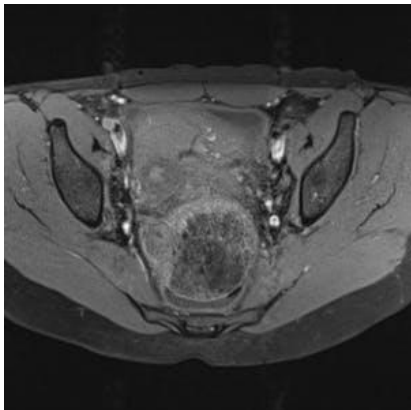


Figure 28 - Endométriose sévère avec atteinte digestive sur IRM Pelvis Axial T1 fat sat (47)

c) Echo endoscopie transrectale

Cet examen paraît être une bonne alternative à l'IRM devant toute suspicion d'atteinte rectale car elle permet une analyse complète rectosigmoïde. Elle doit être réalisée avant toute chirurgie d'endométriose rectale. Cependant cet examen nécessite une anesthésie générale et ne peut être réalisé en pratique courante.

Elle est utilisée en 3^{ème} intention lorsque l'échographie endovaginale et l'IRM pelvienne ne permettent pas de conclure sur un envahissement recto-sigmoïdien par l'endométriose profonde.

d) Coelioscopie

La coelioscopie n'est pas recommandée en cas de suspicion d'endométriose recto-sigmoïdienne mais peut être utilisée pour éliminer un diagnostic différentiel.

e) Colo-scanner

Le colo-scanner est performant dans le diagnostic d'endométriose pelvienne digestive du recto-sigmoïde et iléo-caecale. Il est utilisé en 3^{ème} intention lorsque l'échographie endovaginale et l'IRM pelvienne ne permettent pas de conclure sur l'envahissement de la partie haute du colon par l'endométriose profonde.

3) Suivi

Selon les dernières recommandations de la HAS publiées en décembre 2017, il n'est pas utile de réaliser une surveillance systématique par imagerie des patientes traitées pour endométriose en l'absence de symptômes.

4) Méconnaissance de la maladie

a) Population générale

L'endométriose est une maladie très peu connue de tous et donc des femmes qui en souffrent. Plus de la moitié des femmes atteintes ne connaissaient pas cette pathologie avant la chirurgie confirmant le diagnostic.

Les femmes atteintes ne savent pas faire la différence entre des douleurs de règles « classiques » et des dysménorrhées évocatrices de l'endométriose. Les douleurs sont banalisées et minimisées car « il faut faire avec ». L'environnement professionnel est souvent culpabilisant car ces femmes sont régulièrement en arrêt maladie et ont des baisses de productivité périodiques, elles sont accusées d'être douillettes et de profiter de la situation.

Afin de contrer cette méconnaissance, il est nécessaire d'informer et d'éduquer un maximum de personnes afin que ces femmes ne soient plus stigmatisées aussi bien par leur entourage personnel que professionnel.

Depuis quelques années, cette maladie est mise en lumière grâce aux personnalités et au travail des différentes associations. Début mars 2017, l'association Info endométriose a signé une convention de partenariat avec le ministère des familles, de l'enfance et des droits des femmes pour permettre d'améliorer l'accès à l'information et la sensibilisation à l'endométriose. Par cette alliance, Laurence Rossignol (ministre des familles, de l'enfance et des droits des femmes) aimerait « renforcer la connaissance du plus grand nombre et plus particulièrement des femmes, en communiquant largement sur l'endométriose » et faciliter l'accès aux informations « notamment dans les structures d'accueil spécialisées en matière de santé des femmes, de santé sexuelle et reproductive et d'éducation à la sexualité ». Les signataires de la convention, « ainsi que les professionnels de santé, agiront ensemble pour permettre un diagnostic plus précoce de cette maladie et une amélioration de la qualité de vie des femmes atteintes ».

L'association Info endométriose qui a signé cette convention, regroupe plusieurs associations dont EndoFrance, ENDOmind France, Ensemble contre l'endométriose, Mon endométriose ma souffrance, Karukera endométriose. Ces associations avaient lancé en mars 2016, sous le nom du collectif Agir contre l'endométriose, une première campagne

nationale de sensibilisation et d'information sur l'endométriose soutenue par le ministère des affaires sociales et de la santé.

La première campagne de sensibilisation à l'endométriose a été initiée en mars 2016 par l'association Info-Endométriose (48) (Annexe 1 – Première campagne de sensibilisation à l'endométriose en mars 2016 par l'association Info-Endométriose (48)).

Le hashtag #1in10, lancé pour faire connaître l'endométriose, regroupe 29 436 publications publiques sur Instagram au 20 septembre 2018.

Plusieurs reportages et interviews ont été diffusés sur les chaînes de télévision, dans les magazines grand public afin de toujours mieux faire connaître cette pathologie.

Le pharmacien peut aussi distribuer des brochures informant sur l'endométriose comme celle de Creapharma (Annexe 2 – Infographie résumant l'endométriose (49)).

Au 18 septembre 2018, 176 études sont en cours sur l'endométriose et 148 terminées selon le site clinicaltrials.gov qui recense les études conduites dans le monde.

Du 22 au 24 novembre 2018 se tiendra le 4^{ème} congrès européen sur l'endométriose à Vienne et du 8 au 11 mai 2020, le 14^{ème} congrès mondial sur l'endométriose à Shanghai.

b) Médecin généraliste (50)

Lorsque les femmes rapportent leurs symptômes au médecin généraliste, elles disent ne pas se sentir prises en considération. Les médecins minimisent les douleurs qu'ils expliquent habituelles lors des règles.

Lorsque la consultation a lieu avant l'âge de 20 ans le délai diagnostique est de 9 ans alors qu'il est réduit à 3 ans si la patiente a plus de 30 ans.

Dans une étude sur cent médecins généralistes (51), les résultats montrent que seuls 37% des médecins sont à l'aise dans la prise en charge de l'endométriose et que 50% savaient donner les dysménorrhées, les algies pelviennes chroniques et les dyspareunies comme symptômes principaux. 57% d'entre eux savaient que l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est l'examen de référence, 36 à 41% ne savaient pas que l'aménorrhée est le traitement de référence.

Il est donc important de former les médecins et en particulier les médecins généralistes afin qu'en tant que premier recours ils soient à même de diagnostiquer cette pathologie.

DEUXIEME PARTIE :
PRISE EN CHARGE

Endométriose : enjeu de santé public

Aux Etats Unis d'Amérique, les coûts annuels directs et indirects liés à l'endométriose sont estimés à 64.9 milliards de dollars.

Dans l'année suivant le diagnostic, le coût total lié aux soins médicaux (hospitalisation, consultation aux urgences et les consultations externes) est en moyenne de 12 005 dollars pour les patientes endométriosiques alors qu'il est en moyenne de 3 115 dollars pour les patientes contrôles (52).

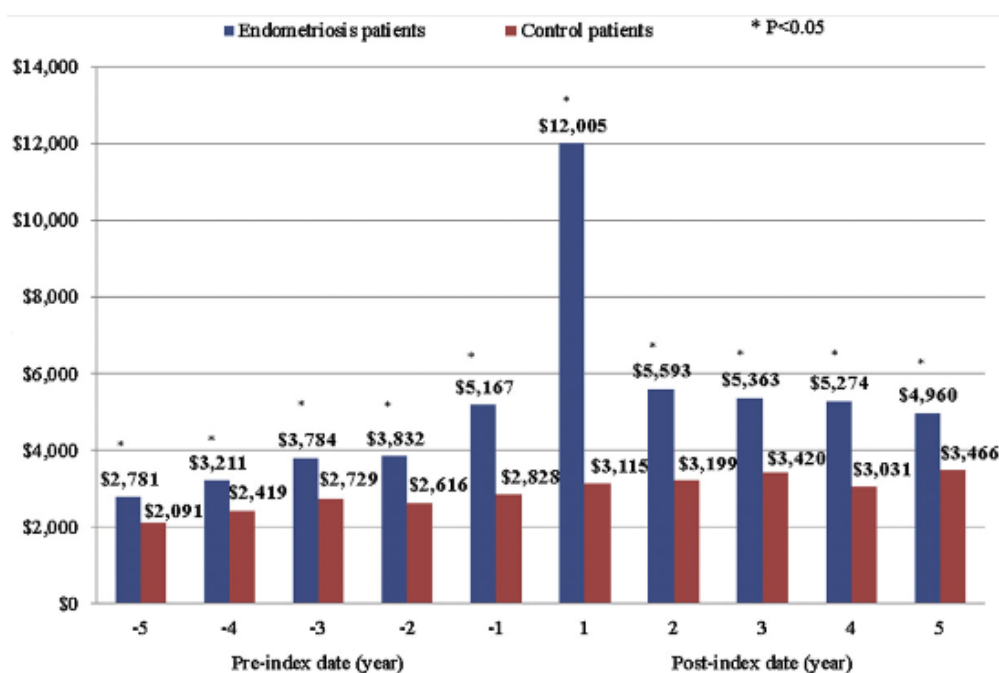


Figure 29 - Coût annuel relatif aux services de santé chez les femmes avec endométriose (bleu) vs. contrôle (rouge) aux Etats Unis entre 2000 et 2010 (52)

Toutefois, l'impact de la diminution de productivité est difficile à quantifier. Les chercheurs se sont basés sur le nombre de jours d'absence et sur une diminution de productivité qui est estimée à 60% en cas de douleurs pelviennes sévères (53).

Les frais liés à la baisse de productivité représenteraient deux à trois fois les coûts directs qui englobent pourtant les frais de traitement (médicaux et chirurgicaux), les hospitalisations et les examens complémentaires (coûts de productivité évalués à 6298€).

L'enjeu est aussi de réduire le délai diagnostique car durant cette période les patientes vont prendre un grand nombre de médicaments, solliciter plusieurs médecins et réaliser de nombreux examens. Avec le temps, l'endométriose peut aussi devenir plus sévère et donc

nécessiter des traitements plus coûteux mais aussi un probable recours à la procréation médicalement assistée. Le traitement de l'endométriose doit donc être individualisé et pensé sur le long terme en évitant les actes chirurgicaux répétés.

GlobalData, un institut d'analyses prévisionnelles, estime que le nombre de cas d'endométriose supposée ou avérée va augmenter de 9.6 millions à 11.3 millions entre 2015 et 2025 dans le monde. De plus en plus d'acteurs du développement des traitements, de gros laboratoires pharmaceutiques comme de petites entreprises, se lancent sur le marché de l'endométriose.

Un accord financier a été conclu entre les laboratoires Bayer et Evotec en 2012 afin de collaborer pendant 5 ans au développement de 3 candidats médicaments dans l'endométriose.

A. Traitements

Selon la HAS, il n'est pas nécessaire de prescrire un traitement hormonal chez une femme avec une endométriose asymptomatique (26).

Chaque endométriose est différente chez chaque patiente, ce qui implique que le traitement doit être personnalisé en fonction des symptômes, de la localisation et de l'étendue des lésions, du souhait de grossesse, ...

La HAS a récemment publié (décembre 2017) ses recommandations de bonne pratique concernant le choix de traitement médical ou chirurgical, ce qui permet de guider les soignants.

I. Thérapeutiques antalgiques médicamenteuses

Pour le traitement de la douleur, il est recommandé d'utiliser les Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) pour la durée la plus courte possible afin d'éviter les effets indésirables gastriques et rénaux (26).

Le Paracétamol et les Opioïdes de palier 2 et 3 n'ont pas été évalués dans l'endométriose (26) même si les opioïdes peuvent être utilisés pour les douleurs chroniques pelviennes non malignes après échec des autres thérapeutiques (54).

La Gabapentine et l'Amitryptiline sont efficaces dans le traitement de douleurs pelviennes chroniques mais n'ont pas été évaluées dans l'endométriose (26). La HAS recommande d'utiliser un traitement spécifique adapté si une origine neuropathique de la douleur est suspectée.

Les AINS sont utilisés dans un but antalgique afin de réduire les dysménorrhées.

Les femmes souffrant de dysménorrhées ont des taux élevés de prostaglandines (surexpression de l'enzyme cyclo-oxygénase 2 dans l'endomètre), ce qui entraîne les symptômes. Les AINS permettent de réduire la douleur liée à l'endométriose en réduisant la sécrétion des prostaglandines (via l'inhibition de manière non sélective des cyclo-oxygénases = COX 1 et 2) et d'autres médiateurs inflammatoires. Les principaux effets indésirables des

AINS sont des maux de tête ou des vertiges, des troubles digestifs (nausées, douleurs, ulcère, hémorragie), des réactions allergiques et une insuffisance rénale.

Selon une revue Cochrane, les AINS se sont révélés efficaces dans la dysménorrhée primaire non endométriosique chez environ 50% des patientes contre 18% avec le placebo (55). Le Naproxène et le Kétoprofène n'ont pas montré d'efficacité dans les douleurs endométriosiques.

Acide méfénamique	PONSTYL®
Acide tiaprofénique	FLANID®, SURGAM®
Alminoprofène	MINALFENE®
Dexkétoprofène	ENANTYUM®
Diclofénac	VOLTARENE®
Flurbiprofène	ANTADYS®, CEBUTID®
Ibuprofène	ADVIL®, ANTARENE®, BRUFEN®, INTRALGIS®, NUROFEN
Naproxène	ANTALNOX®, APRANAX®, NAPROSYNE®

Figure 30 - AINS ayant une Autorisation de Mise sur le Marché dans la dysménorrhée

Concernant les AINS inhibiteurs sélectifs de la COX-2, aussi appelés Coxibs, le Célécoxib a démontré une efficacité sur l'endomètre par la réduction de la prolifération et son action proapoptotique. Les Coxibs ont un effet antiprolifératif, proapoptotique et antiangiogénique *in vivo* et *in vitro* sur des modèles d'endométriose. Pour traiter des douleurs pelviennes après une chirurgie d'endométriose, une étude a utilisé du Rofécoxib à 25mg/jour pendant 6 mois qui a révélé une réduction significative de la douleur et de la dyspareunie persistant à l'arrêt du traitement (56). L'intérêt des Coxibs est la moindre incidence d'effets indésirables intestinaux en comparaison aux AINS « classiques ».

Dans une étude publiée en 2013, les chercheurs ont démontré que le Célécoxib empêche la création et le développement de lésions d'endométriose dans un modèle de souris après 28 jours de traitement par rapport au groupe contrôle. De même, le nombre de cellules apoptotiques augmente (56).

II. Traitement hormonal

Actuellement, la stratégie médicamenteuse repose sur le blocage des fonctions ovariennes pour créer une ménopause artificielle via les contraceptifs estroprogestatifs en continu, les progestatifs en continu ou les analogues de la GnRH. Ces traitements sont tous contraceptifs, ainsi le désir de grossesse ne peut être réalisé. La femme doit donc faire un choix. Ces thérapies vont ralentir l'évolution de l'endométriose mais les lésions peuvent continuer à progresser (l'action progestative permet de limiter les douleurs ainsi que le développement des symptômes alors que les estrogènes tendent à favoriser le développement des cellules d'endométriose).

En 1^{ère} intention, la HAS recommande une contraception par estroprogestatif ou un système intra utérin avec 52 mg de Lévonorgestrel (MIRENA®).

En 2^{ème} intention, elle recommande une contraception microprogestative orale au Désogestrel (CERAZETTE®), un implant à l'Etonogestrel (NEXPLANON®), un agoniste de la GnRH en association à une hormonothérapie de substitution ou du Dienogest (VISANNE®).

La prescription doit être établie après réalisation des examens adaptés et un dialogue approfondi entre la patiente et son spécialiste, en tenant compte des contre-indications, des effets indésirables potentiels, des traitements antérieurs et de la façon dont la patiente réagit au traitement.

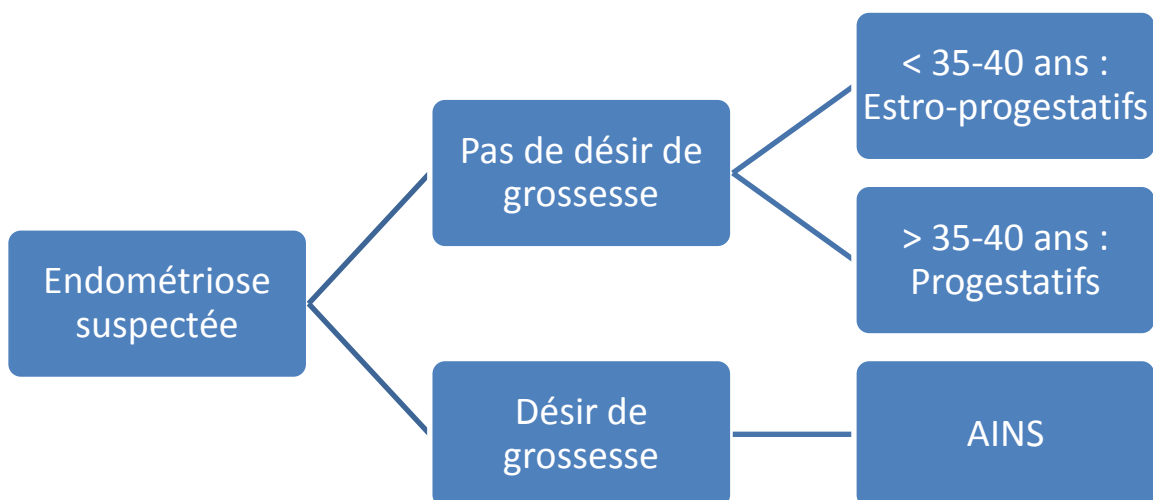


Figure 33 - Synthèse de la stratégie thérapeutique face à une suspicion d'endométriose

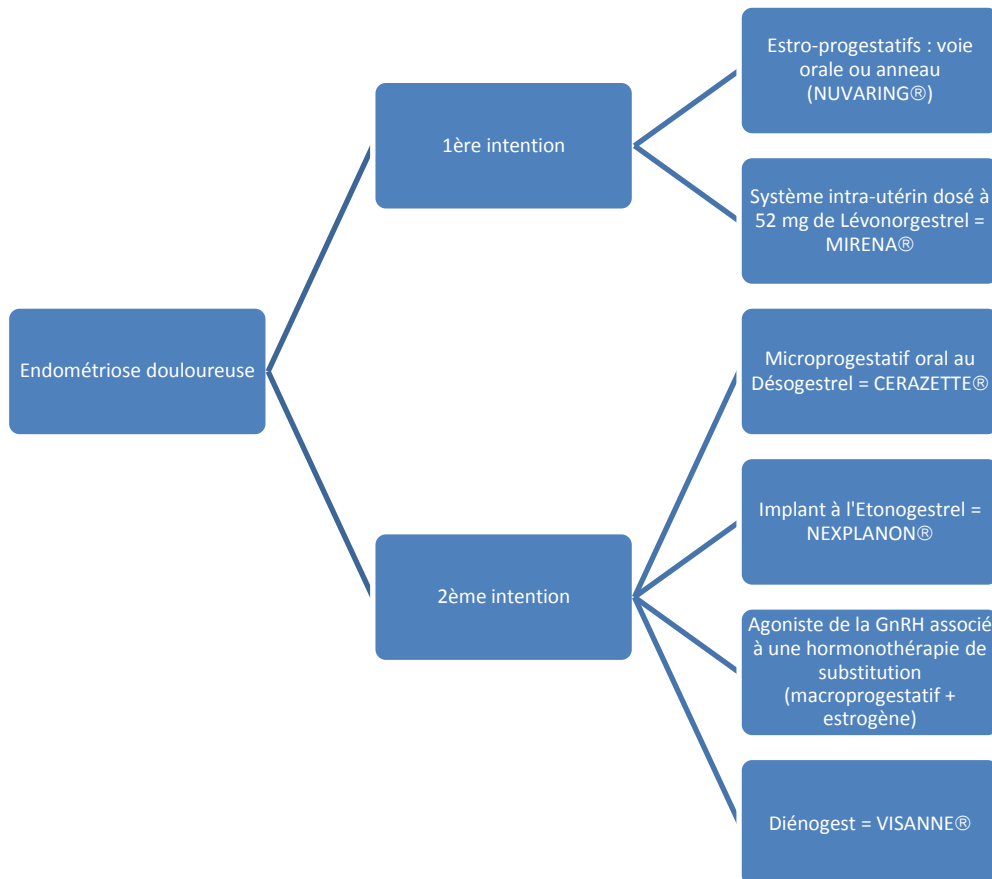


Figure 34 - Synthèse de la stratégie thérapeutique face à une endométriose douloureuse

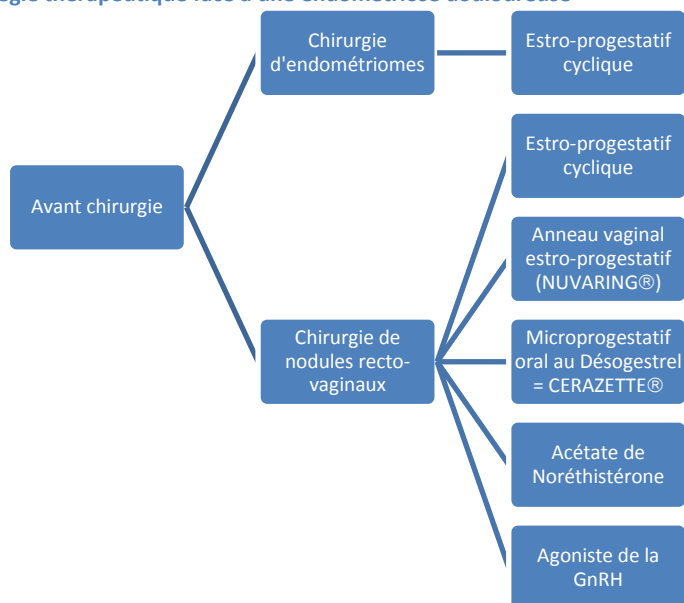


Figure 35 - Synthèse de la stratégie thérapeutique en pré-opératoire d'endométriose

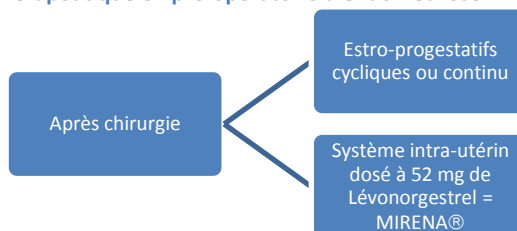


Figure 36 - Synthèse de la stratégie thérapeutique en post-opératoire d'endométriose

1) Contraception par estroprogestatifs

Selon la HAS (26), l'utilisation d'estroprogestatifs de façon cyclique permet de réduire la dysménorrhée (en passant de 3 à 9/10 sur une échelle EVA), les dyspareunies mais aussi les douleurs pelviennes, sans différence entre les dosages d'éthinylestradiol (20 ou 35 µg). Les conclusions de la HAS ne retrouvent pas de différence de bénéfice entre une prise continue ou cyclique, sauf en cas de chirurgie ou de dysménorrhée intense.

Ces traitements permettent de diminuer la fréquence des saignements et donc des douleurs. Selon d'autres auteurs, il faut les utiliser de manière continue car lors de l'utilisation en discontinu il persiste des microhémorragies de privation au niveau des lésions (57). En pratique, ils sont plutôt utilisés en continu.

Les estroprogestatifs peuvent être utilisés indifféremment par voie orale, transdermique (patch) ou vaginale (anneau).

Le NUVARING® (15 µg d'Ethinylestradiol avec 120µg d'Etonogestrel / 24h) est efficace sur les dysménorrhées, les douleurs non cycliques et la dyspareunie avec nodules recto-vaginaux (26).

Les estroprogestatifs agissent sur l'endométriose par plusieurs voies, via :

- La réduction du flux menstruel et donc de la possibilité de menstruation rétrograde, de manière plus probante en administration continue
- Le blocage de l'ovulation et par conséquent du risque d'endométriome
- Son mécanisme de décidualisation, d'atrophie et d'apoptose du tissu endométrial ectopique

Les effets indésirables de ces traitements sont principalement des troubles gastro-intestinaux, des maux de tête, des migraines, des troubles métaboliques et une prise de poids, une irritabilité, une baisse de la libido, des crampes et des spotting. Le risque thrombo-embolique est présent même s'il reste rare, il est donc recommandé de suivre les recommandations de la HAS concernant leur prescription. Les spotting, qui sont plus fréquemment retrouvés en cas d'utilisation en continu, entraînent un taux élevé d'interruption du traitement. Dans ce cas, il est recommandé de passer à une utilisation cyclique de l'estroprogestatif.

Total dysmenorrhea score (m + SD)

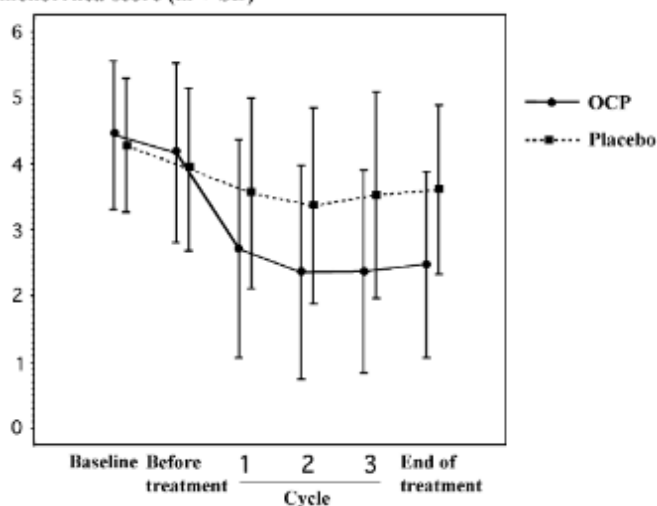


Figure 37 - Modifications des scores de dysménorrhée par la prise de contraceptif estroprogestatif (0.035mg d'Ethinylestradiol + 1mg de Noréthistérone) (58)

2) Progestatifs

La HAS recommande l'utilisation d'un système intra-utérin au Lévonorgestrel (préférentiellement MIRENA® à 52mg, il existe aussi JAYDESS® à 13.5mg et KYLEENA® à 19.5mg), d'une contraception au désogestrel (CERAZETTE®) ou d'un implant à l'Etonogestrel (NEXPLANON®).

En pratique, l'Acétate de Chlormadinone (LUTERAN®), l'Acétate de Nomégestrol (LUTENYL®, hors AMM), l'Acétate de Cyprotérone (ANDROCUR®, hors AMM), la Médrogestone (COLPRONE®), la Promégestone (SURGESTONE®, hors AMM), l'Acétate de Médroxyprogestérone (DEPOPRODASONE®), l'Acétate de Noréthistérone (PRIMOLUT-NOR®, hors AMM) et la Dydrogestérone (DUPHASTON®) sont les progestatifs les plus utilisés dans l'endométriose. Il faudra éviter d'utiliser ceux ayant des effets androgéniques plus marqués comme l'Acétate de Médroxyprogestérone ou l'Acétate de Noréthistérone ou ceux n'ayant pas démontré d'efficacité comme la Dydrogestérone.

Les effets secondaires de ces traitements sont liés à l'hypoestrogénie et à la perte osseuse retrouvée lors d'une utilisation prolongée et réversible à l'arrêt du traitement.

Dénomination commune internationale	Nom commercial	Posologie/rythme	Voie d'administration
Dydrogesterone	Duphaston [*] 10 mg	30 mg/jour en séquentiel (j5-j25 du cycle) ou continu	Orale
Médrogestone	Colprone [*] 5 mg	5 à 15 mg/jour en séquentiel (j5-j25 du cycle) ou continu	Orale
Acétate de chlormadinone	Lutéran [*] 5 mg, 10 mg Chlormadinone Mylan [*] 5 mg Chlormadinone Sandoz [*] 5 mg Chlormadinone Teva [*] 5 mg	10 mg/jour en continu	Orale
DiénoGEST ²	Visanne [*] 2 mg	2 mg/jour en continu	Orale
Acétate de médroxyprogestérone retard	Depoprodasone [*] 250 mg	150 à 250 mg par mois	Intramusculaire

* Non remboursé par l'assurance maladie.

Figure 38 - Progestatifs ayant une autorisation de mise sur le marché dans l'endométriose en France (59)

Les traitements recommandés par la HAS ont démontré une efficacité significative sur la diminution des douleurs dans l'endométriose alors que pour l'Acétate de Chlormadinone (LUTERAN[®]), le Nomégestrol (LUTENYL[®]) et la Médrogestone (COLPRONE[®]) aucune données récentes n'ont été publiées et pour la Dydrogesterone (DUPHASTON[®]) l'efficacité n'a pas été prouvée.

Les progestatifs se lient aux récepteurs à la progestérone et inhibent l'ovulation par action antigonadotrope. Ce blocage de l'axe hypothalamo-hypophysaire induit aussi une hypoestrogénie entraînant une décidualisation initiale de l'endomètre, suivie d'une atrophie de l'endomètre et des lésions liées à l'endométriose.

Les effets indésirables de ces traitements sont principalement des métrorragies, troubles menstruels, acné, augmentation de la pilosité, diminution de la densité osseuse à long terme.

MIRENA[®] a démontré une réduction du score EVA de 6 points sur 10, CERAZETTE[®] de minimum 2 points et NEXPLANON[®] a aussi démontré son efficacité dans la douleur à 6 et 12 mois (26).

La DEPOPRODASONE[®] permet de diminuer les dysménorrhées, les dyspareunies et les douleurs pelviennes chroniques chez 80 à 90% des femmes avec un effet retrouvé jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement.

Concernant le VISANNE[®], ce traitement est efficace dans la réduction de la douleur pelvienne avec un effet prolongé 12 mois après l'arrêt du traitement mais n'est pas remboursé en France (environ 55-60€ par mois). Son efficacité est équivalente aux agonistes de la GnRH concernant les douleurs et la qualité de vie.

L'Acétate de Médroxyprogestérone, à une dose de 100 mg par jour, a montré une meilleure efficacité comparé au placebo sur les symptômes de l'endométriose. Contrairement au Dydrogestérone qui n'a pas démontré d'amélioration par rapport au placebo (60).

Dans une étude publiée en 2018, 2 mg de Diénogest par jour ont été donnés à 121 femmes pendant au minimum 24 semaines. Les résultats ont démontré une réduction significative de la douleur sur une échelle visuelle analogique, de la taille des lésions et du taux d'antigène tumoral 125 (CA-125) (61).

	Before Treatment, n = 68	24 Weeks After Treatment, n = 61	48 Weeks After Treatment, n = 17	
All groups (VAS)	5.03 (1.73)	2.46 (1.32) ^a	2.24 (1.09) ^a	
	Recurrent Endometrioma Group	Symptom-Only Recurrence Group	P Value ^b	P _{group × time} ^c
Baseline	5.09 (1.72) (n = 43)	5.04 (1.71) (n = 24)	.9070	.7441
24 Weeks after treatment	2.58 (1.50) (n = 38) ^a	2.32 (0.95) (n = 22) ^a	.4660	
48 Weeks after treatment	2.60 (1.27) (n = 10) ^a	1.83 (0.41) (n = 6) ^d	.1770	

Abbreviations: VAS, visual analog scale.

^aP < .001 compared with baseline.

^bP value compared pain symptoms between recurrent endometrioma group and symptom-only recurrence group at each time point.

^cP value for difference of pain score between recurrent endometrioma group and symptom-only recurrence group at 3 time points, calculated by multivariable linear mixed model.

^dP < .01 compared with baseline.

Figure 39 - Evaluation de la douleur par une échelle visuelle analogique après traitement par Diénogest (61)

	Before Treatment	24 Weeks After	48 Weeks After	72 Weeks After	96 Weeks After	P for Trend
Overall, cm ^a	3.77 (1.59) (n = 105)	2.74 (1.53) (n = 86) ^b	2.26 (1.68) (n = 65) ^{b,c}	1.81 (1.58) (n = 44) ^{b,c,d}	2.04 (1.58) (n = 29) ^{b,e,f}	<.0001
Rt.	3.79 (1.61) (n = 55)	2.69 (1.74) (n = 43) ^b	2.34 (1.90) (n = 32) ^{b,e}	1.66 (1.61) (n = 22) ^{b,c,f}	2.48 (1.43) (n = 12) ^b	<.0001
Lt.	3.76 (1.58) (n = 50)	2.79 (1.32) (n = 43) ^b	2.18 (1.46) (n = 33) ^{b,e}	1.96 (1.57) (n = 22) ^{b,c,g}	1.74 (1.65) (n = 17) ^{b,e,f}	<.0001
Unilateral ^a						
Rt.	3.64 (1.30) (n = 38)	2.60 (1.69) (n = 27) ^b	2.17 (1.82) (n = 20) ^{b,h}	1.08 (1.56) (n = 12) ^{b,e,g}	1.18 (1.56) (n = 4)	.0001
Lt.	3.48 (1.29) (n = 33)	2.77 (1.36) (n = 27) ^b	2.14 (1.59) (n = 22) ^{b,c}	1.77 (1.87) (n = 12) ^{b,c,g}	1.29 (1.89) (n = 9) ^{b,c,f}	<.0001
Bilateral ⁱ						
Rt.	4.11 (2.18) (n = 17)	2.85 (1.85) (n = 16) ^j	2.63 (2.06) (n = 12) ^j	2.35 (1.44) (n = 10) ^{jh}	3.13 (0.85) (n = 8) ^j	<.0001
Lt.	4.29 (1.96) (n = 17)	2.83 (1.29) (n = 16) ^j	2.25 (1.23) (n = 11) ^j	2.19 (1.18) (n = 10) ^j	2.25 (1.26) (n = 8) ^j	<.0001

^aPost hoc analyses for multiple comparison in overall and unilateral group were performed using paired t test.

^bP < .001 compared with baseline.

^cP < .001 compared with 6 months after DNG treatment.

^dP < .001 compared with 12 months after DNG treatment.

^eP < .01 compared with 6 months after DNG treatment.

^fP < .01 compared with 12 months after DNG treatment.

^gP < .05 compared with 12 months after DNG treatment.

^hP < .05 compared with 6 months after DNG treatment.

ⁱPost hoc analyses for multiple comparison in bilateral group were performed using Wilcoxon signed rank test.

^jP < .01 compared with baseline.

Figure 40 - Taille des lésions d'endométriose après traitement par Diénogest (61)

3) Agonistes de la GnRH

Les agonistes de la GnRH stimulent dans un premier temps la synthèse de LH et de FSH qui augmentent la production d'estradiol et de progestérone entraînant dans un deuxième temps un rétrocontrôle négatif sur la LH et la FSH (effet antigonadotrope) et donc une diminution de la sécrétion d'estradiol et de progestérone ainsi qu'une mise au repos du tissu endométriosique.

Selon la HAS, les agonistes de la GnRH diminuent la douleur et les dysménorrhées de 3 à 6 points sur l'échelle visuelle analogique à 10 mois (26).

Ces traitements réduisent la densité minérale osseuse, afin de contrer cet effet indésirable, il est recommandé d'y associer une hormonothérapie de substitution associant un macroprogestatif et un estrogène avant le 3^{ème} mois.

Les autres effets indésirables fréquents sont liés à l'hypoestrogénie (céphalées, baisse de la libido, troubles du sommeil, troubles de l'humeur, dyspareunie, dysménorrhée, hémorragie génitale, syndrome d'hyperstimulation ovarienne, hypertrophie ovarienne, douleur pelvienne, sécheresse vulvovaginale, hyperhidrose, bouffées de chaleur et asthénie).

La durée de leur utilisation ne doit pas dépasser 12 mois, même si en pratique ces consignes sont peu respectées dans l'endométriose.

Dénomination commune internationale	Nom commercial	Posologie/rythme	Voie d'administration	Durée d'administration
Triptoréline	Decapeptyl [®] LP 3 mg	3 mg/4 semaines	Intramusculaire	4 mois au moins 6 mois au maximum ²
	Decapeptyl [®] LP 11,25 mg	11,25 mg/3 mois		
	Gonapeptyl [®] 3,75 mg	3,75 mg/4 semaines		
Leuproréline	Enantone [®] LP 3,75 mg	3,75 mg/4 semaines	Sous-cutanée ou intramusculaire	6 mois au maximum ² 1 an possible avec <i>add-back</i> thérapie ^b
	Enantone [®] LP 11,25 mg	11,25 mg/3 mois		
Nafaréline	Synarel [®] 0,2 mg	0,2 mg × 2/jour 0,4 mg × 2/jour en l'absence d'aménorrhée induite par 0,2 mg × 2/jour	Nasale	6 mois au maximum ²

^a Il n'est pas souhaitable d'entreprendre une seconde cure par le même agoniste de la GnRH ou un autre agoniste de la GnRH.

^b Un traitement par leuprolide pendant un an est possible en cas de symptomatologie pelvienne chronique et en l'absence de désir immédiat de grossesse en associant une hormonothérapie de substitution (*add-back* thérapie) à partir du troisième mois. Le schéma thérapeutique validé est : Enantone[®] en association avec du valérate d'estradiol micronisé 2 mg par jour administré par voie orale et de la promégestone 0,5 mg par jour administrée par voie orale.

Figure 41 - Agonistes de la GnRH ayant une autorisation de mise sur le marché dans l'endométriose en France (59)

4) Antigonadotropes

Le Danazol, commercialisé sous le nom de DANATROL®, a une autorisation de mise sur le marché dans le traitement de l'endométriose et a été le traitement de référence mais est maintenant beaucoup moins utilisé car il présente des effets indésirables androgéniques, métaboliques et hépatiques.

Il est antigonadotrope (inhibe la synthèse et la libération des gonadotrophines) et entraîne donc une suppression de l'ovulation, une atrophie de l'endomètre et une hypoestrogénie. Il a pour effets indésirables une augmentation de l'appétit, de l'anxiété, des céphalées, des bouffées de chaleur, des nausées, du prurit, de l'acné, une chute de cheveux, des myalgies ou arthralgies, des hémorragies intermenstruelles et une sécheresse et irritation vaginale. Ce traitement n'est plus beaucoup utilisé mais sert de comparatif aux traitements actuels.

5) Traitements hormonaux avant chirurgie de l'endométriose

La HAS ne recommande pas systématiquement l'utilisation de ces traitements avant une chirurgie pour prévenir le risque de complication chirurgicale, faciliter la chirurgie ou diminuer le risque de récurrence (26).

Avant une chirurgie d'endométriose, la prise d'une contraception estroprogestative de manière cyclique permet de réduire de 50% la taille des endométrioses à 6 mois.

Avant une chirurgie de nodules de la cloison recto-vaginale, afin de réduire le volume des lésions, il est possible d'utiliser une contraception estroprogestative de manière cyclique, un anneau vaginal estroprogestatif, une contraception au Désogestrel, l'Acétate de Noréthistéone ou un agoniste de la GnRH. Ces traitements permettent de réduire le volume des lésions de 17 à 21% à 12 mois, il arrive cependant que le volume des lésions augmente.

6) Traitements hormonaux après chirurgie de l'endométriose

La HAS recommande l'utilisation d'un traitement hormonal post-opératoire (préférentiellement une contraception estroprogestative ou un système intra-utérin dosé à 52 mg de Lévonorgestrel) afin de prévenir le risque de récurrence douloureuse et d'améliorer la qualité de vie, s'il n'y a pas de désir de grossesse.

Il est possible d'utiliser une contraception estroprogestative de manière cyclique ou continue afin de réduire efficacement les dysménorrhées et le risque de récurrence à long terme des endométrioses opérées tant que le traitement reste ininterrompu. En revanche, l'effet sur les douleurs pelviennes non cycliques et les dyspareunies est variable.

Un système intra-utérin dosé à 52 mg de Lévonorgestrel (MIRENA®) permet également de réduire le risque de retour de la douleur et d'améliorer la qualité de vie.

L'Acétate de Médroxyprogestérone est aussi efficace sur les dyspareunies et les douleurs pelviennes chroniques mais plus efficace sur les dysménorrhées que la contraception estroprogestative cyclique.

La contraception au Désogestrel agit sur la douleur avec la même puissance qu'une contraception estroprogestative.

7) Place des « nouveaux traitements » de l'endométriose

Les traitements actuels ont deux principales limites d'utilisation : ils empêchent la formation de nouvelles lésions mais n'ont pas d'effet curatif et ils ont une action contraceptive qui ne convient donc pas aux femmes désirant une grossesse. Leur coût et leurs effets indésirables sont aussi des freins à leur utilisation.

Le traitement idéal serait efficace sur la douleur et l'infertilité, une sécurité permettant leur utilisation au long cours, n'aurait pas d'action contraceptive et n'interfererait pas avec l'ovulation et la nidation, ne serait pas tératogène (en cas de traitement pendant les premiers mois de grossesse), limiterait l'évolution des lésions d'endométri

ose préexistantes et empêcherait le développement de nouvelles lésions.

Déséquilibre des estrogènes	Inhibition de la synthèse des estrogènes	Antagonistes de la GnRH	Elagolix Relugolix
	Inhibition du métabolisme des estrogènes	Inhibiteurs de l'aromatase	Anastrozole Letrozole Exemestane
		Inhibiteurs de la 17βHSD1	
	Réactivité des récepteurs aux estrogènes nucléaires	Modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes	Basedoxifène TZE-5323
		Antagonistes des récepteurs aux estrogènes	Chloroindazole Oxabicycloheptane sulfonate
	Réactivité des récepteurs aux estrogènes membranaires	Antagonistes des récepteurs aux estrogènes couplés aux protéines G	
Déséquilibre de la progestérone	Réactivité des récepteurs à la progestérone nucléaires	Antagonistes des récepteurs à la progestérone	Mifépristone
		Modulateurs sélectifs des récepteurs à la progestérone	Asoprisnil Acétate de Télapristone Acétate d'Ulipristal Lonaprisan Onapristone Vilaprisan
	Altérations épigénétiques de la réponse hormonale	Agents déméthylants	5-aza-2-deoxycytidine
		Inhibiteurs de l'histone désacétylase	Trichostatine A Romidepsine Acide valproïque

Figure 42 - Cibles et nouvelles molécules en étude dans le traitement de l'endométri

ose

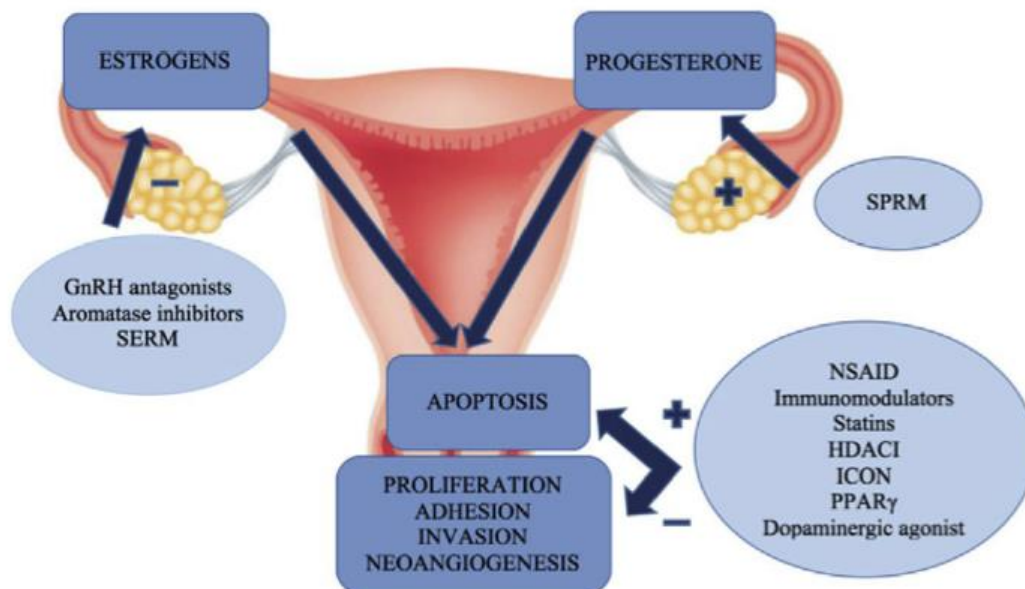


Figure 43 - Mécanisme d'action des "nouveaux traitements" de l'endométriose (62)

a) Antagonistes de la GnRH

La GnRH stimule la sécrétion de LH et de FSH par l'adénohypophyse. Les antagonistes de la GnRH se lient compétitivement au récepteur de la GnRH, ce qui entraîne une suppression rapide et réversible de la production des gonadotrophines et de la sécrétion des estrogènes sans effet stimulant initial. Le but des antagonistes de la GnRH est de réduire les taux d'estrogènes en ciblant une concentration de 30 à 50 pg/mL.

Ces traitements sont actifs sur la douleur pelvienne lors d'une utilisation de 3 à 6 mois de la même manière que les agonistes de la GnRH.

En France, deux antagonistes de la GnRH sont commercialisés (Cétrorelis = CETROTIDE® et Ganirelix = FYREMADEL® = ORGALUTRAN®) et ont une AMM dans l'assistance médicale à la procréation. Le Ganirelix est très peu étudié dans l'endométriose.

Dans une étude réalisée en 2008, le Cétrorelis a démontré une efficacité sur la régression des implants d'endométriose (63). Cependant son usage reste réservé à l'assistance médicale à la procréation, des études sont donc en cours sur une nouvelle molécule utilisée par voie orale, Elagolix, qui démontre de bons résultats mais n'est pas encore commercialisée en France.

4 études ont été réalisées : ELARIS EM-I entre 2012 et 2014, EM-II entre 2013 et 2015, EM-III entre 2012 et 2014 et EM-IV entre 2014 et 2016. Les taux de réponse clinique (diminution cliniquement significative du score de douleur sur une échelle de 0 à 3 et diminution ou stabilisation du recours aux antalgiques de secours) au regard de la dysménorrhée à 3 mois ont été significatifs, dans les études ELARIS EM-I et EM-II respectivement, de 46.4% et 43.4%

avec 150 mg une fois par jour d'Elagolix, 75.8% et 72.4% avec 200 mg deux fois par jour d'Elagolix, contre 19.6% et 22.7% sous placebo. Les résultats persistent à 6 mois. (64).

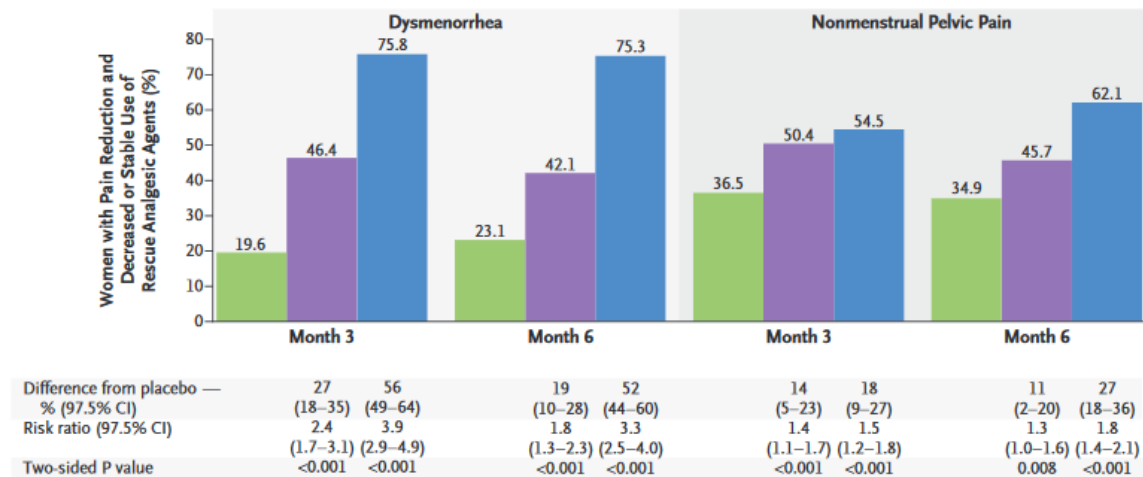


Figure 44 - Réduction de la dysménorrhée et des douleurs pelviennes non cycliques lors de l'étude Elaris EM-I (vert = placebo, violet = Elagolix, 150 mg une fois par jour, bleu = Elagolix, 200 mg deux fois par jour) (64)

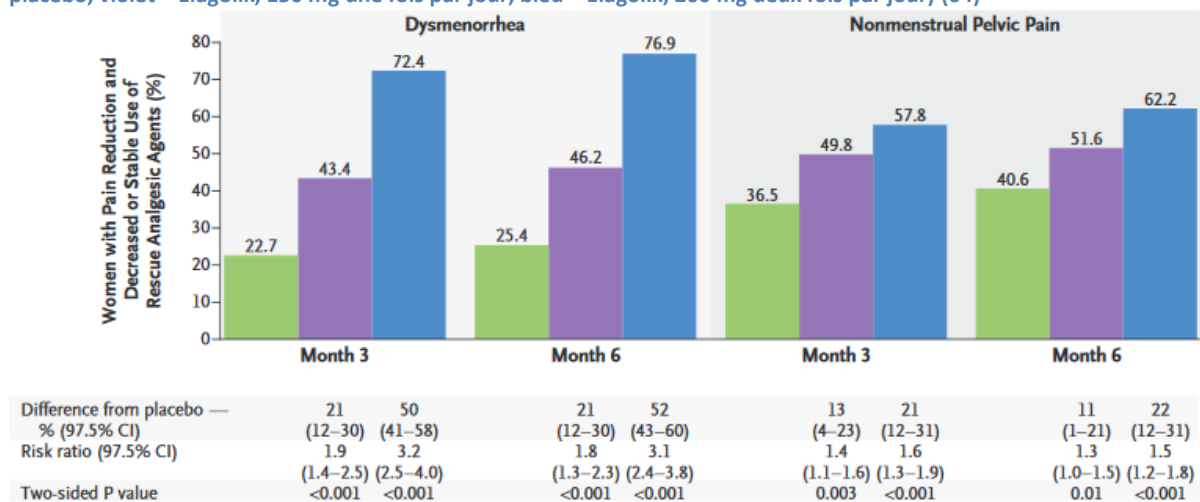


Figure 45 - Réduction de la dysménorrhée et des douleurs pelviennes non cycliques lors de l'étude Elaris EM-II (vert = placebo, violet = Elagolix, 150 mg une fois par jour, bleu = Elagolix, 200 mg deux fois par jour) (64)

Concernant les effets indésirables, il y a eu plus de bouffées de chaleur sous Elagolix, les taux de lipides étaient également plus élevés sous Elagolix, la densité minérale osseuse (DMO) a davantage diminué que sous placebo, les effets secondaires hypo-estrogéniques sont typiques de son mécanisme d'action, et similaires à ceux des agonistes de la GnRH injectables, associés à une suppression estrogénique profonde qui oblige à limiter la durée d'utilisation à 6 mois, en l'absence de traitement hormonal substitutif (65).

Sous Elagolix, la progestérone reste à un taux ne permettant pas une ovulation (même si plusieurs grossesses ont été décrites) (62).

Les essais EM-III et IV ont confirmé les résultats positifs sur la dysménorrhée et les douleurs pelviennes non cycliques au long cours mais aussi les effets indésirables (diminution de la densité minérale osseuse, augmentation du taux de lipides, bouffées de chaleur, céphalées,

nausées, rhinopharyngite) sans en retrouver d'autres sur le long terme (12 mois de traitement) (66).

Responders*	Elaris EM-III		Elaris EM-IV	
	Elagolix 150 mg QD	Elagolix 200 mg BID	Elagolix 150 mg QD	Elagolix 200 mg BID
Dysmenorrhea				
6 mo of treatment [†]	60/149 (40.3)	109/136 (80.1)	72/142 (50.7)	107/140 (76.4)
12 mo of treatment [‡]	61/117 (52.1)	86/110 (78.2)	62/122 (50.8)	88/116 (75.9)
Nonmenstrual pelvic pain				
6 mo of treatment [†]	74/149 (49.7)	96/136 (70.6)	82/142 (57.7)	89/140 (63.6)
12 mo of treatment [‡]	79/117 (67.5)	76/110 (69.1)	81/122 (66.4)	78/116 (67.2)
Dyspareunia				
6 mo of treatment [†]	42/113 (37.2)	54/92 (58.7)	47/108 (43.5)	62/100 (62.0)
12 mo of treatment [‡]	38/84 (45.2)	42/70 (60.0)	39/85 (45.9)	43/74 (58.1)

QD, once daily; BID, twice daily.

Data are n/N (%).

Between-group comparisons were not predefined and not performed. Data are observed, nonmissing data.

* Responders had a clinically meaningful reduction in the respective type of pain and stable or decreased rescue analgesic use.

[†] Month 6 in the preceding double-blind, placebo-controlled trials; data are from women who enrolled in the extension studies.

[‡] After an additional 6 months of treatment in the extension study; some women received greater than 6 months of additional elagolix treatment while individual eligibility for extension study enrollment was assessed (see Materials and Methods).

Figure 46 - Taux de répondeurs après 6 et 12 mois de traitement par Elagolix lors des études Elaris EM-III et IV (66)

Depuis juillet 2018, Elagolix est disponible aux Etats Unis sous la marque ORLISSA® par le laboratoire AbbVie.

Des recherches sont en cours sur le Relugolix (TAK-385), un nouvel antagoniste de la GnRH par voie orale (67).

Les antagonistes de la GnRH sont une classe thérapeutique prometteuse dans l'endométriose.

b) Anti-aromatases

L'aromatase est une enzyme qui s'exprime physiologiquement dans les cellules de la granulosa et dans différents tissus où elle convertit l'androstènedione en estrone et la testostérone en estradiol. Chez la femme souffrant d'endométriose, on retrouve une surexpression de l'aromatase dans l'endomètre eutopique et ectopique. Les estrogènes produits grâce à l'aromatase dans le tissu endométriosique stimulent la croissance et l'invasion des lésions endométriosiques et l'inflammation (synthèse de PGE2, qui est un inducteur de l'aromatase).

Les inhibiteurs de l'aromatase entrent en compétition pour se lier sur le site actif. L'inhibiteur de l'aromatase et l'enzyme créent une liaison permanente qui bloque l'activité enzymatique. L'action des inhibiteurs de l'aromatase commence par diminuer les taux d'estrogènes, ce qui induit une augmentation de la LH et la FSH et donc le nombre de follicules matures dans les ovaires. Ces traitements doivent donc toujours être associés à un

traitement antagonotrope comme une contraception oestroprogestative, un agoniste de la GnRH ou à un progestatif.

Ces traitements entraînent des effets indésirables de type arthralgie et myalgie qui peuvent réduire l'observance thérapeutique au long terme, mais surtout des céphalées, nausées et diarrhées.

Les médicaments utilisés actuellement appartiennent à la troisième génération : Létrozole, Anastrozole et Exémestane. Ils ont une AMM dans le traitement adjuvant du cancer du sein avec des récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée.

Au long cours, ces traitements entraînent une perte de la densité osseuse.

L'Anastrozole seul permet de diminuer la prolifération des lésions par rapport au groupe contrôle, en association au Célécoxib les résultats sont équivalents à ceux retrouvés avec le groupe contrôle. De même, le nombre de cellules apoptotiques augmente avec l'Anastrozole seul alors qu'il n'y a pas d'effet en cas de co-administration avec le Célécoxib (56).

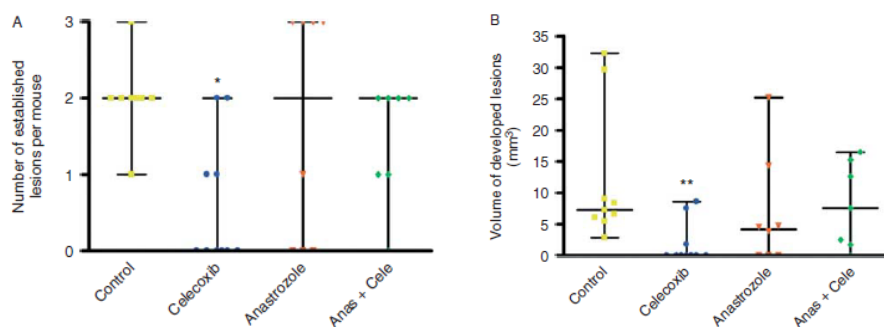


Figure 47 - Nombre de nouvelles lésions et leur volume après 28 jours de traitement (56)

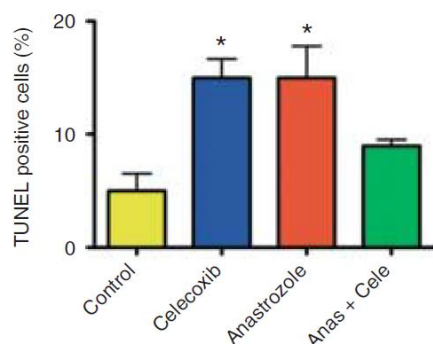


Figure 48 – Résultats du protocole TUNEL sur les cellules endométriales dans un modèle de souris après 28 jours de traitement (56)

Lorsqu'ils sont associés à un progestatif ou à un antagoniste de la GnRH, la régression de l'intensité des douleurs pelviennes chroniques est plus forte que lorsque les inhibiteurs de l'aromatase sont utilisés seuls mais les douleurs réapparaissent à l'arrêt du traitement. Il est intéressant de noter que les effets indésirables lors de l'utilisation d'un antagoniste de la GnRH sont plus importants qu'avec un progestatif (68).

Dans une étude publiée en 2014, deux groupes de patientes souffrant d'endométriose confirmée par coelioscopie ont été étudiés. Après une chirurgie pour éliminer les implants d'endométriose et une adhésiolyse, le premier groupe a reçu 2.5mg de Létrozole associé à une contraception estro-progestative (0.15mg de Lévonorgestrel combiné à 0.03mg d'Ethinylestradiol) alors que le second groupe a reçu uniquement la contraception estro-progestative. Les résultats n'ont pas montré de différence significative entre les deux groupes au niveau de la dyspareunie, la dysménorrhée et les douleurs pelviennes (69).

Selon la HAS, les données retrouvées dans la littérature ne permettent pas de donner un intérêt à l'utilisation des anti-aromatases dans le traitement de l'endométriose douloureuse (26) même si l'utilisation de l'Anastrozole associé à la Goséreline (un analogue de la GnRH) diminue le taux de récurrence à 2 ans en post opératoire par rapport à la Goséreline seule. De nouvelles études sont nécessaires pour démontrer la réduction de la taille des lésions endométriosiques au long terme.

c) Inhibiteurs de la 17 β -hydroxystéroïde deshydrogénase (17 β -HSD)

Le tissu endométriosique présente une diminution de l'expression de la 17 β -HSD de type 2 et une augmentation du taux de 17 β -HSD de type 1. La 17 β -HSD 1 transforme d'estrone en estradiol alors que la 17 β -HSD 2 transforme l'estradiol en estrone. Ce déséquilibre enzymatique augmente le taux d'estradiol local.

Un inhibiteur de la 17 β -HSD de type 1 pourrait rétablir l'équilibre en estrogène dans l'endométriose (70).

Dans l'endomètre des femmes non endométriosiques, la progestérone agit via son récepteur des cellules stromales pour induire la sécrétion de facteurs paracrines qui vont stimuler l'expression de l'enzyme 17 β -HSD 2 dans les cellules épithéliales voisines. Dans le tissu endométriosique, les récepteurs à la progestérone sont peu nombreux, ce qui induirait un déficit en facteurs paracrines et donc une faible expression de la 17 β -HSD 2.

d) Antagonistes des récepteurs aux estrogènes

Les antagonistes des récepteurs aux estrogènes agissent par liaison aux récepteurs aux estrogènes.

Dans l'endomètre des femmes endométriosiques, la concentration en récepteurs aux estrogènes (ER) β est plus élevée et celle des ER α est plus faible que chez les femmes sans endométriose.

Les taux élevés d'ER β sont dus à une hypométhylation des îlots CpG dans la région promotrice du gène, ils induisent une réponse estrogéno-dépendante et une inhibition de l'action des ER α .

La surexpression des ER β prend la place des éléments de réponse aux estrogènes dans la région promotrice du gène des récepteurs à la progestérone et empêche donc la transcription du récepteur à la progestérone normalement activée par ER α , ce qui contribue à la résistance à la progestérone.

Le Chloroindazole et l'Oxabicycloheptane sulfonate ont été testés sur des modèles animaux atteints d'endométriose. L'invalidation génique indique que l'action de l'Oxabicycloheptane sulfonate se fait principalement via le récepteur α aux estrogènes et celle du Chloroindazole via le récepteur β . La co-administration de Chloroindazole et d'Oxabicycloheptane sulfonate a montré une forte activité anti-inflammatoire et inhibe certains phénomènes liés aux estrogènes comme dans un modèle animal d'endométriose dont la prolifération cellulaire, la formation de kystes, la vascularisation et le développement des lésions. Ces traitements préservent la fertilité chez ces animaux aux doses efficaces dans l'endométriose (76).

e) Modulateurs Sélectifs des Récepteurs aux Estrogènes (SERM)

Les modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes peuvent interagir avec les récepteurs de manière agoniste, antagoniste ou agoniste et antagoniste.

Les SERM se fixent de manière sélective sur les récepteurs aux estrogènes et ont donc une activité antagoniste des estrogènes au niveau du sein et de l'utérus mais agoniste au niveau des os et des lipoprotéines plasmatiques.

Parmi les nouveaux SERM, le Bazedoxifène aurait la meilleure activité antagoniste des récepteurs aux estrogènes de l'endomètre. Dans un modèle murin, le Bazedoxifène réduit la taille des lésions d'endométriose (71). Une étude a été publiée en 2018 concernant une patiente de 36 ans pour qui les douleurs ont disparu sous 20mg de Bazedoxifène associé à 0.45mg d'estrogènes par jour alors que d'autres traitements hormonaux étaient restés sans effet, elle a bien toléré le traitement et a continué à ovuler (ce qui nécessite une contraception) (72). Le Bazedoxifène agit de manière différente des autres SERM. Ici il est associé aux estrogènes qui inhibent l'augmentation de la FSH. Les effets indésirables les plus reportés de cette association sont des spasmes musculaires, des nausées, des diarrhées, des douleurs abdominales et oropharyngées, des vertiges et des cervicalgies. La FDA alarme sur les risques d'utilisation d'estrogènes au long cours sans progestatif qui augmente le risque de cancers de l'endomètre. D'autres études sont donc nécessaires afin d'évaluer l'intérêt du Bazedoxifène dans l'endométriose.

Des études sont en cours sur un nouveau SERM, le SR-16234 a démontré une action sur les dysménorrhées, les douleurs pelviennes et la taille des lésions. Les essais sur la sécurité et l'efficacité ont montré qu'il pourrait être utilisé dans l'endométriose (73). Dans une étude publiée en 2018 sur 53 souris modèle d'endométriose, les résultats ont démontré une diminution de la taille et du nombre de lésions chez les souris (74).

L'utilisation de Raloxifène pendant 6 mois après chirurgie d'exérèse complète d'endométriose est associée à une recrudescence des symptômes douloureux plus rapide et plus fréquente qu'avec un placebo (26). La HAS recommande donc de ne pas prescrire de SERM en post-opératoire. De plus, sous Raloxifène, les patients ont eu besoin d'une seconde chirurgie plus rapidement que les patients sous placebo. Selon une étude récente sur 22 femmes souffrant d'endométriose sévère, l'association de 60 mg par jour de Raloxifène avec le Leuprolide, un agoniste de la GnRH, à une dose de 3.75mg toutes les 4 semaines prévient efficacement la diminution de densité minérale osseuse (75).

Selon la HAS, les données retrouvées dans la littérature ne permettent pas de donner un intérêt à l'utilisation des SERM dans le traitement de l'endométriose douloureuse (26).

f) Inhibiteurs des Récepteurs aux Estrogènes couplés aux Protéines G (GPER)

La voie non génomique des récepteurs aux estrogènes couplés aux protéines G permet une action plus rapide. Le GPER est retrouvé en quantité beaucoup plus importante dans le cytoplasme et le noyau des cellules endométriosiques que dans un endomètre normal.

L'activation des récepteurs aux estrogènes couplés à la protéine G stimule la prolifération cellulaire, la migration et l'adhésion, des étapes importantes dans l'endométriose. Dans une étude in vitro, G-15, un antagoniste spécifique des récepteurs aux estrogènes couplés à la protéine G, a réduit la prolifération des cellules endométriales (77).

g) Antagonistes des récepteurs à la progestérone

Les antagonistes des récepteurs à la progestérone se fixent par compétition avec la progestérone au niveau de ses récepteurs.

La Mifépristone est un antagoniste des récepteurs à la progestérone et aux glucocorticoïdes. Elle permet d'induire une aménorrhée, de réduire les douleurs pelviennes par la suppression de la production endométriale de prostaglandines et de diminuer l'épaisseur de l'endomètre (78). Un implant de Pluronic F68 protégeant une membrane de PCL renfermant la Mifépristone a été récemment préparé pour le traitement au long terme de l'endométriose. Un essai, dont les résultats ont été publiés en 2016, a été réalisé sur 360 femmes souffrant d'endométriose confirmée par coelioscopie. Cette étude a été réalisée en double aveugle et les femmes ont reçu un placebo par jour pendant 3 mois, 2.5, 5 ou 10mg de Mifépristone par jour pendant 6 mois. Les résultats ont montré que le dosage à 5mg était le plus efficace avec un profil de sécurité plus intéressant que celui à 10mg. En effet, les transaminases ont augmenté chez 3.4% des patientes sous Mifépristone (79).

Symptoms	Treatment groups				p
	2.5 mg	5 mg	10 mg	Placebo	
Dysmenorrhea					
Before	82 (91.1)	88 (97.8)	85 (94.4)	97 (96.8)	0.644
3 months	9 (10.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	35 (39.3)	<0.001
6 months	4 (4.6)	5 (5.6)	4 (4.7)		0.867
Dyspareunia					
Before	55 (61.1)	53 (70.0)	56 (62.2)	59 (65.6)	0.717
3 months	10 (10.4)	1 (1.1)	3 (3.4)	17 (19.1)	<0.001
6 months	6 (7.0)	1 (1.1)	2 (2.3)		0.089
Pelvic pain					
Before	51 (56.7)	59 (65.6)	61 (67.8)	46 (51.1)	0.259
3 months	14 (15.9)	1 (1.1)	3 (3.4)	36 (40.4)	<0.001
6 months	10 (11.6)	7 (7.8)	2 (2.3)		<0.001
Urinary (urinary retention, neurogenic dysfunction, etc.)					
Before	18 (20.0)	16 (17.8)	19 (21.1)	16 (17.8)	0.822
3 months	3 (3.4)	0 (0.0)	1 (1.1)	4 (5.0)	0.150
6 months	3 (3.5)	1 (1.1)	0 (0.0)		0.202
Intestinal (diarrhea, constipation, etc)					
Before	23 (25.6)	30 (33.3)	35 (38.9)	29 (32.2)	0.276
3 months	5 (5.7)	0 (0.0)	2 (2.3)	3 (3.4)	0.074
6 months	7 (8.1)	1 (1.1)	0 (0.0)		0.005

% calculated over the number of subjects completing each treatment period

Figure 49 - Fréquence des symptômes avant, après 3 mois et après 6 mois de traitement (n(%)) (79)

Symptoms	2.5 mg	5 mg	10 mg	Placebo	p
Amenorrhea					
3 months	63 (78.7)	88 (97.8)	88 (98.9)	1.1	<0.001
6 months	67 (85.9)	78 (88.6)	77 (87.5)		0.868
Hot flushes					
3 months	16 (18.9)	19 (21.1)	31 (34.8)	1 (1.1)	<0.001
6 months	13 (15.1)	15 (16.7)	19 (21.6)		0.505
Nausea					
3 months	0 (0.0)	1 (1.1)	3 (3.4)	0 (0.0)	0.109
6 months	2 (2.3)	1 (1.1)	1 (1.1)		0.755
Vomiting					
3 months	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0.383
6 months	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)		0.894
Fatigue / Tiredness					
3 months	5 (5.7)	0 (0.0)	9 (10.1)	0 (0.0)	<0.001
6 months	6 (7.0)	0 (0.0)	13 (14.8)		<0.001

% calculated over the number of subjects completing each treatment period

Figure 50 - Fréquence des effets indésirables de la Mifépristone après 3 et 6 mois de traitement (79)

h) Modulateurs Sélectifs des Récepteurs à la Progestérone (SPRM)

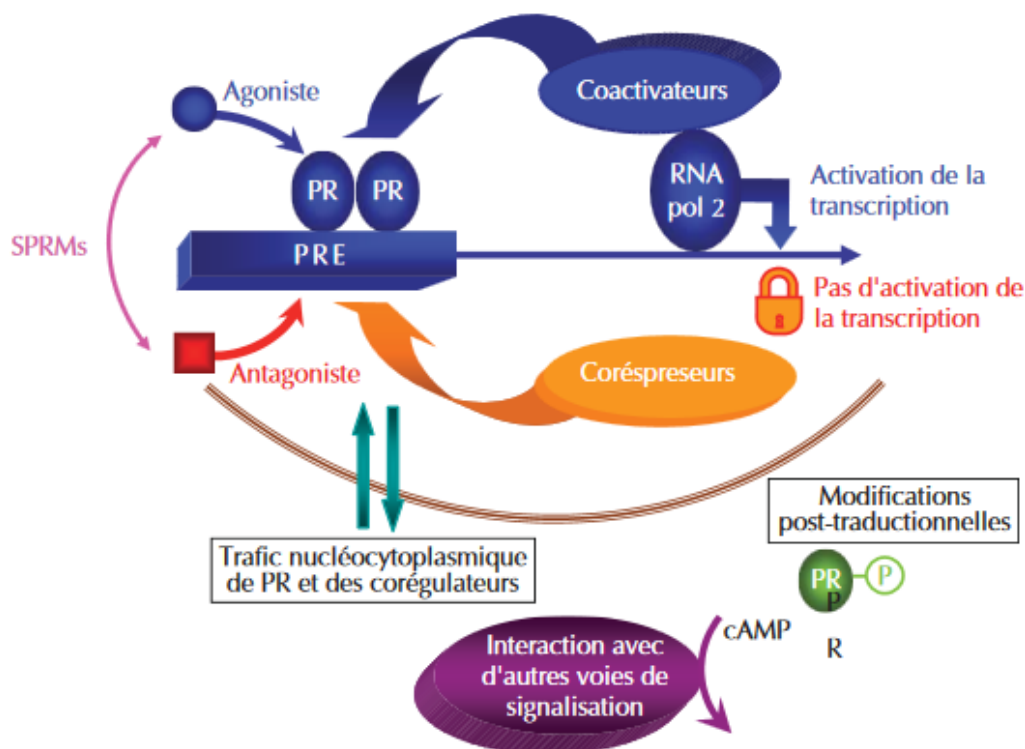


Figure 51 - Mécanisme d'action des Modulateurs Sélectifs des Récepteurs à la Progestérone (80)

Les modulateurs sélectifs des récepteurs à la progestérone peuvent interagir avec les récepteurs de manière agoniste, antagoniste ou agoniste et antagoniste.

Les SPRM présentant une puissante activité anti-progestérone et une activité anti-glucocorticoïde minime sont l'Asoprisnil, le Lonaprisan, l'Onapristone, le Télapristone, l'Ulipristal, le Vilaprisnil, l'ORG-31710 et l'ORG-33628. A ce jour, seul l'Ulipristal est commercialisé en France.

Ces traitements novateurs ont une activité agoniste et/ou antagoniste tissu-dépendante. Ils permettent d'induire une aménorrhée réversible par l'inhibition sélective de la prolifération endométriale, un effet direct sur les vaisseaux utérins permettant de supprimer les saignements endométriaux et de supprimer la production de prostaglandines au niveau endométrial sans les effets indésirables d'un déficit en estrogènes (81). Leurs effets indésirables sont principalement des céphalées, des douleurs abdominales, des nausées, des vertiges et des métrorragies.

L'Ulipristal réduit le volume et le poids des lésions (<50%), ce qui correspond à un effet comparable au Dienogest ou aux analogues de la GnRH. Une étude de phase IV sur 25 participants est en cours depuis Février 2015 sur l'Ulipristal dans le traitement des douleurs

pelviennes liées à l'endométriose. Les données disponibles sur cette étude concernent uniquement une femme de 25 ans dont les douleurs liées à l'endométriose sont réfractaires à la chirurgie, à la prise en continu d'une contraception estroprogestative, aux antalgiques et au DEPO-PROVERA®. Chez cette patiente, la prise de 15mg par jour, 4 jours par semaine d'Ulipristal pendant 12 semaines entraîne une aménorrhée, une diminution significative de la douleur, une hyperplasie de l'endomètre sans atypie cellulaire après 11 semaines de traitement (probablement liée à la dose importante d'Ulipristal car d'autres études moins dosées n'ont pas démontré cet effet indésirable) qui disparaît à l'arrêt du traitement (82).

Asoprisnil était le 1er SPRM à accéder à une phase avancée de développement dans le traitement de l'endométriose, il peut à la fois stopper le cycle menstruel et le développement de l'endométriose. A ce jour, une étude sur 130 femmes a comparé l'Asoprisnil à un placebo mais les données ne sont pas exploitables. (83). Il n'y a plus d'étude sur l'Asoprisnil depuis 2008 selon les données de clinicaltrials.gov, le développement de cette molécule a été arrêté.

Avec l'Onapristone, les résultats semblaient prometteurs jusqu'à ce que les études s'arrêtent pour cause de toxicité hépatique (84).

Des études ont été réalisées pour la Telapristone mais ont dû être arrêtées du à un mauvais profil de sécurité (85).

En 2015, le congrès du « Society for Reproductive Investigation » à San Francisco a présenté une étude comparant l'activité antagoniste sur le récepteur à la progestérone de différents SPRM dont Vilaprisan et Lonaprisan sur un modèle d'endométriose. L'administration par voie orale à des rats de Lonaprisan a montré une inhibition totale de l'implantation dès 0.3mg/kg/jour et dès 10 mg/kg/jour d'Ulipristal. L'administration de Vilaprisan a aussi montré une réduction d'environ 75% des lésions à 1mg/kg/jour ($p < 0.01$) pendant 4 semaines sur un transplant autologue de tissu endométrial dans le péritoine. Les auteurs en ont conclu que tous les produits testés in vivo étaient efficaces et que le Vilaprisan et le Lonaprisan ont les meilleurs profils.

Le Tanaproget, un agoniste des récepteurs à la progestérone non stéroïdien, diminue l'expression des métalloprotéases matricielles in vitro et réduit significativement la taille et le nombre de lésions d'endométriose chez une souris greffée de lésions endométriales humaines (86,87).

En contact avec un ligand agoniste, le récepteur se dimérise et se lie à un élément de réponse à la progestérone (PRE). Il interagit avec des coactivateurs et active la transcription de gènes cibles. En présence d'un agoniste, les étapes initiales ont lieu également, mais des corépresseurs sont recrutés et il n'y a pas d'activation de la transcription.

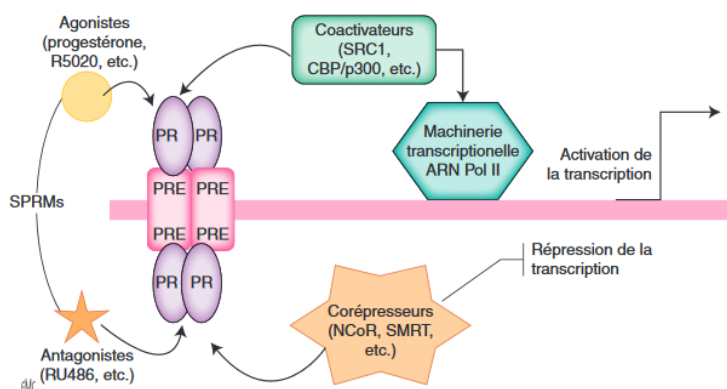


Figure 52 - Mécanisme d'action des modulateurs sélectifs des récepteurs de la progestérone au niveau moléculaire (81)

Les SPRM sont de peu probables nouveaux traitements de 1ère ligne dans l'endométriose puisqu'ils ont les mêmes récepteurs et mécanismes d'action que d'autres traitements existants, ils ont aussi un effet contraceptif et une action limitée sur les lésions d'endométriose due à une résistance à la progestérone (faible expression de l'isoforme du récepteur à la progestérone).

Selon la HAS, les données retrouvées dans la littérature ne permettent pas de donner un intérêt à l'utilisation des SPRM dans le traitement de l'endométriose douloureuse (26).

i) Inhibiteurs du Facteur de Nécrose Tumorale α (Anti-TNF α)

Les inhibiteurs du TNF α permettent de neutraliser le TNF α en se fixant directement dessus ou en mimant son récepteur.

Chez les femmes souffrant d'endométriose, les taux de TNF α dans le liquide péritonéal sont plus élevés que chez les femmes non atteintes, il y aurait une corrélation entre la concentration en TNF α et la sévérité de l'endométriose. La sécrétion de TNF α favoriserait l'adhésion et la croissance des cellules endométriosiques, le TNF α augmente l'expression des métalloprotéases qui favorisent l'angiogénèse.

L'action de l'Infliximab (REMICADE®) a été étudiée et ne démontre pas d'amélioration sur les symptômes douloureux ni de bénéfice sur les lésions d'endométriose, sur la dysménorrhée ou la dyspareunie par rapport au placebo (88).

La HAS ne recommande pas les Anti-TNF α dans la prise en charge de l'endométriose (26).

j) Inhibiteurs des métalloprotéases matricielles

Les métalloprotéases matricielles dégradent les composants de la matrice extra-cellulaire et sont souvent exprimées lors des processus de remodelage tissulaire dont l'angiogenèse. Les inhibiteurs se lient au site actif ou aux activateurs des métalloprotéases matricielles.

Dans le tissu endométriosique, le liquide péritonéal et le sang périphérique, de fortes concentrations de métalloprotéases matricielles-9 sont retrouvées en cas d'endométriose (89). Comme pour le TNF α , ce taux est corrélé à la sévérité de l'endométriose.

Même si ce traitement n'a pas encore été étudié chez la femme, la Doxycycline, un inhibiteur des métalloprotéases matricielles, a permis de réduire la taille des lésions d'endométriose de la même façon qu'un agoniste de la GnRH sur un modèle murin d'endométriose induite (90).

k) Inhibiteurs de l'angiogenèse

L'endométriose serait liée à une néovascularisation de l'endomètre plus importante que chez les femmes non atteintes, qui est aussi retrouvée au niveau des lésions et du liquide péritonéal.

Les inhibiteurs de l'angiogenèse sont nombreux comme les inhibiteurs du Facteur de Croissance de l'Endothélium Vasculaire (VEGF), les endostatines, les statines, les analogues de la fumagiline, la Pentoxifylline, les inhibiteurs de la COX-2, les inhibiteurs de l'histone désacétylase, ...

Le VEGF joue un rôle important dans l'endométriose par son action dans l'angiogenèse, sa concentration est corrélée à la sévérité de la maladie.

Le Bevacizumab, un inhibiteur du VEGF, a démontré une régression des vaisseaux utérins et de l'épaisseur de l'endomètre, ce qui pourrait entraîner une régression des implants d'endométriose (91).

Les endostatines sont des facteurs de l'angiogenèse endogène qui inhibent le développement de nouveaux vaisseaux. Endostar, une endostatine humaine recombinante, permet une réduction du volume des implants d'endométriose chez le rat (92).

L'administration de Pentoxifylline, un inhibiteur des phosphodiésterases, permet de réduire de façon dose-dépendante le nombre de lésions d'endométriose mais aussi leur

vascularisation (93) par son action sur le VEGF et le TNF α . Le développement de cette molécule a été arrêté depuis.

Les statines sont des inhibiteurs de l'hydroxyméthylglutaryl-CoA (HMG-CoA) réductase ayant une activité anti-oxydante traditionnellement utilisés dans le traitement des hypercholestérolémies et ont aussi montré une activité antiangiogénique à forte dose, une activité anti-inflammatoire, une activité anti-proliférative et pro-apoptotique.

La Rosuvastatine permet une régression des vaisseaux utérins et de l'épaisseur de l'endomètre afin d'entraîner une dégénérescence des implants d'endométriose (91).

La Simvastatine, à une dose de 20 mg par jour, inhibe le développement des cellules stromales endométriales *in vitro*, réduit la taille des lésions dans un modèle murin et dans un modèle de babouins d'endométriose, diminue l'expression des marqueurs de prolifération et rééquilibre les taux de récepteurs aux estrogènes (augmente l'expression d'ER α et diminue celle d'ER β) (94).

Les propriétés anti-inflammatoires, anti-oxydantes, anti-prolifératives et anti-néoplasiques des statines les rendent intéressantes pour un potentiel traitement de l'endométriose mais leur probable effet négatif sur la fertilité est un frein à leur développement dans cette indication.

Le Parecoxib, un inhibiteur sélectif de la COX-2 qui est un médiateur de l'inflammation mais aussi de l'angiogenèse réduit la densité des microvaisseaux, le nombre de macrophages et l'expression du VEGF, ce qui crée un effet anti-angiogénique (96).

La Rapamycine, un traitement antifongique, immunosuppresseur et anti-angiogénique, entraîne la régression des lésions endométriales en inhibant l'expression du VEGF (97).

Une étude publiée en 2014 a comparé la Cabergoline, un agoniste dopaminergique, à la Triptoréline, un agoniste de la GnRH. Les deux traitements permettent de diminuer de plus de 25% la taille des lésions d'endométriose mais la Cabergoline agit sur un plus grand nombre de patients (64.7%) que la Triptoréline (21.7%) (98). Ces résultats nécessitent d'être vérifiés chez l'humain.

Le facteur tissulaire, un récepteur transmembranaire qui se lie au facteur VII et donc impliqué dans la cascade de coagulation et dans l'angiogenèse, est surexprimé dans l'endomètre ectopique des femmes endométriosiques. Icon, un immunoconjugué du facteur VII et d'une immunoglobuline, permet d'activer les cellules Natural Killer ciblant les cellules avec le facteur tissulaire. Icon permettrait de réduire le nombre et la taille des lésions rouges d'endométriose chez les babouins (99). Ce traitement est à approfondir dans l'endométriose car il ne présenterait pas d'effet indésirable sur la fertilité.

1) Agents déméthylants et inhibiteurs de l'histone désacétylase

Les principales altérations épigénétiques sont la méthylation de l'ADN du récepteur à la progestérone B, du récepteur β aux estrogènes, du facteur de transcription SF-1 (impliqué dans la synthèse des stéroïdes) et de l'aromatase.

L'hyperméthylation de la région promotrice de l'isoforme B du récepteur à la progestérone entraîne une chute du nombre de récepteurs présents.

L'hyperméthylation du SF-1 entraîne une surexpression de SF-1. Le facteur de transcription SF-1 est responsable de l'activation d'une cascade de gènes dont fait partie l'aromatase.

L'hypométhylation de la région promotrice du gène du récepteur β aux estrogènes augmente l'expression du gène au niveau des lésions endométriales.

Les aberrations épigénétiques étant réversibles, c'est une piste pour de nouveaux traitements pouvant viser différentes enzymes dont les ADN méthyltransférases, les histone désacétylases, les histone acétyltransférases, les histone méthyltransférases et les histone déméthylases.

L'inhibition d'une histone méthyltransférase réduit la méthylation de l'histone H3 (H3K27me3) dans les cellules endométriales mais aussi la migration et la prolifération de ces cellules, elle ne réduit en revanche pas l'invasion des cellules épithéliales endométriales. Ces découvertes sont des pistes d'études d'inhibiteurs in vivo (100).

Les inhibiteurs de l'histone désacétylase peuvent réactiver un gène rendu silencieux par hyperméthylation.

La Romidepsine, un inhibiteur de l'histone désacétylase, réduit l'expression des récepteurs aux estrogènes couplé à la protéine G de façon concentration-dépendante (77), inhibe la

transcription du gène VEGF, régule négativement l'expression du VEGF et supprime la sécrétion du VEGF dans une étude in vivo chez l'homme sur des cellules endométriales immortalisées (95).

Dans un modèle de souris chez qui une endométriose a été induite, la Trichostatine A, un inhibiteur de l'histone désacétylase, réduit la taille des lésions d'endométriose. De la même manière, chez le rat, l'Acide valproïque, un anticonvulsivant et inhibiteur de l'histone désacétylase, réduit la taille des lésions d'endométriose avec un bon profil de sécurité mais très tératogène (101). Il a été démontré que les inhibiteurs de l'histone désacétylase, comme la Trichostatine A et l'Acide valproïque, peuvent supprimer la prolifération cellulaire, inhiber l'IL-1 β et l'expression de la COX-2, réguler positivement l'expression du récepteur β à la progestérone, atténuer l'invasion cellulaire et réduire l'expression de l'aromatase (102).

m) Glitazones

Les Glitazones sont initialement utilisées dans le traitement du diabète, elles inhibent l'expression de différents marqueurs de l'inflammation dans les maladies chroniques inflammatoires et pourraient être utilisées dans le traitement des douleurs liées à l'endométriose.

Ils se fixent aux Récepteurs Activés par les Proliférateurs de Peroxysomes (PPAR) γ qui inhibent la transcription de gènes pro-inflammatoires (interleukines, facteurs de nécrose tumorale).

La Rosiglitazone et la Pioglitazone ont des effets anti-inflammatoires, antiangiogéniques et antioxydants selon une étude in vitro (103). Le traitement par Rosiglitazone inhibe le développement des implants d'endométriose, la prolifération cellulaire et la vascularisation de manière dose-dépendante, elle augmente par ailleurs l'apoptose sur un modèle d'endométriose comparé au groupe témoin (104) mais son développement a été arrêté car cette molécule présente d'importants risques cardio-vasculaires.

n) Agonistes cannabinoïdes

Les agonistes des récepteurs aux cannabinoïdes ont une action anti-proliférative dose-dépendante par inhibition des facteurs de croissance et de la dérégulation des voies de signalisation mais aussi un effet pro-apoptotique (105).

Une autre étude a aussi démontré que ces traitements avaient des effets antiprolifératifs à haute dose, qu'ils diminuent les dysménorrhées et démontrent des résultats encourageants concernant la dyspareunie (106).

Ils diminuent aussi l'inflammation en inhibant les macrophages.

III. Traitement chirurgical de l'endométriose

La chirurgie est recommandée lorsque le traitement médical ne soulage plus les douleurs ou lorsque les lésions sont devenues trop envahissantes ou profondes.

La HAS recommande d'utiliser la voie d'abord coelioscopique même si la laparoscopie peut être nécessaire dans certaines situations. L'idéal est de réséquer toutes les lésions en une unique intervention. L'ablation des lésions endométriales et des adhérences améliore la fertilité dans l'endométriose légère à moyenne

Il est nécessaire d'informer la patiente des risques liés à la chirurgie et des avantages et inconvénients de l'opération de manière précise et claire afin que le choix entre traitement médical et chirurgical soit fait en pleine conscience. Le choix doit être déterminé par les attentes de la patiente, son âge, son désir de grossesse, l'efficacité et les effets secondaires des traitements, l'intensité et le type de douleurs mais aussi la sévérité et la localisation des lésions.

Une concertation médico-chirurgicale et pluridisciplinaire, surtout en cas d'endométriose vésicale, urétérale ou colorectale, est recommandée par la HAS (26).

Dans le cas d'une endométriose pelvienne minime à légère (stade I et II selon la classification de la Société Américaine de Fertilité), la HAS recommande d'utiliser les techniques d'exérèse ou de destruction (par laser ou électrocoagulation) des lésions afin de toutes les éliminer, y compris celles découvertes lors de la coelioscopie. Ces techniques permettent de réduire les douleurs à court et moyen terme et d'augmenter le taux de grossesse spontanée (lorsque associé à l'adhésiolyse).

Lors d'un endométriome ovarien, la HAS préconise de réaliser une exérèse préférentiellement par voie coelioscopique afin de réduire les complications et les douleurs post-opératoires mais aussi la durée et le coût de l'intervention. Cette intervention risque de réduire la réserve ovarienne et donc la fertilité post-opératoire, de manière plus importante lorsque les kystes sont volumineux, récidivants ou bilatéraux. En cas d'absence de plan de clivage, la kystectomie risque d'entraîner une ovariectomie partielle ou totale, il est préférable d'abandonner le geste si la patiente souhaite préserver son ovaire. Les endométriomes ovariens sont souvent multiples, il est important de réaliser une chirurgie complète afin d'éviter les récurrences.

Les lésions d'endométriose infiltrant la vessie sont de préférence prises en charge par cystectomie partielle. Ce geste chirurgical permet de réduire les douleurs et le risque de récurrences à long terme, il présente un faible taux de complications sévères.

En cas d'endométriose urétérale, la HAS recommande de réaliser une urétérolyse (conservatrice) ou une technique radicale (résection urétérale avec anastomose termino-terminale ou avec réimplantation vésicale) afin de diminuer les douleurs et la dilatation des voies urinaires supérieures et de réduire le risque de récurrence. Ces techniques ont un faible taux de complications sévères. Pour l'anastomose ou la réimplantation, il est conseillé d'avoir recours à une équipe chirurgicale gynécologique et urologique, une surveillance post-opératoire par imagerie est recommandée.

Pour réaliser une exérèse d'endométriose colorectale, trois techniques peuvent être utilisées : le shaving rectal (conservatrice), la résection antérieure discoïde (conservatrice) et la résection segmentaire. Ces techniques nécessitent l'intervention d'une équipe multidisciplinaire. Il est possible d'utiliser la voie coelioscopique ou la laparotomie. Ces deux voies permettent de réduire les symptômes gynécologiques, digestifs et généraux et d'améliorer la qualité de vie ; en revanche la voie coelioscopique permet une consommation moindre de morphiniques, de plus faibles pertes sanguines et moins de complications post-opératoires graves, elle améliore aussi la fertilité spontanée post-opératoire. La chirurgie de cette localisation d'endométriose confronte à un risque de complications post-opératoires graves. Ce risque est moindre et la qualité de vie est améliorée en cas de technique conservatrice mais le risque de récurrence est supérieur.

Chez les femmes sans désir de grossesse, l'hystérectomie avec ou sans annexectomie bilatérale peut être proposée, en association avec la résection des lésions. Cette intervention permet de réduire le risque de récurrences et de réinterventions par rapport à la résection seule des lésions. En outre, il ne faut pas négliger les effets indésirables engendrés par l'annexectomie bilatérale même s'ils peuvent être contrôlés par un traitement hormonal de la ménopause.

B. Conseils à l'officine

I. Bon usage des médicaments et gestion des effets indésirables

Il est important que le patient se sente à l'aise avec son pharmacien afin d'engager facilement la discussion pour éviter les erreurs et mieux comprendre son traitement.

Le rôle du pharmacien est, entre autres, de conseiller le patient sur les doses, horaires et précautions à respecter lors de la prise de ses médicaments, l'association à des traitements alternatifs (plantes médicinales, compléments alimentaires, homéopathie, médicaments sans ordonnance) autorisée ou non en fonction de ses préférences et habitudes.

Les devoirs du Pharmacien sont de :

- Veiller à la bonne dispensation des médicaments : délivrance des traitements, analyse de l'ordonnance, vérification de la posologie, de la dose, du rythme d'administration et de la durée de traitement, préparation éventuelle des doses à administrer afin de favoriser une efficacité optimale des traitements, une diminution des effets indésirables et des risques d'iatrogénie médicamenteuse
- Conseiller et informer le patient afin d'assurer le bon usage et une bonne observance du traitement
- Ne pas inciter le patient à la consommation abusive de médicaments et veiller à ne jamais favoriser ni par ses conseils ni par ses actes des pratiques contraires à la préservation de la santé publique
- Contribuer à la surveillance des effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments
- Contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire, sociale et de dépistage
- Aider le patient à l'apprentissage de l'autosurveillance
- Exercer sa mission dans le respect de la vie et de la personne humaine
- Préserver la liberté de son jugement professionnel, son indépendance
- Actualiser ses connaissances via le développement professionnel continu

- Adopter un comportement conforme à ce qu'exigent la probité et la dignité de la profession
- Respecter et faire respecter le secret professionnel
- Porter secours à toute personne en danger immédiat

Pour certaines femmes, la prise en charge des traitements peut se faire grâce au régime d'invalidité de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie. L'endométriose n'est pas encore reconnue officiellement comme une maladie invalidante et la décision de reconnaître une invalidité est prise selon les propres critères de chaque Département et Caisse Primaire d'Assurance Maladie. La prise en charge peut aussi se faire au titre de l'Affection Longue Durée hors liste en fonction de l'analyse du Médecin conseil.

Concernant les contraceptifs estroprogestatifs, il est important d'informer qu'ils contiennent deux types de molécules : un estrogène associé à un progestatif. La contraception orale doit être prise tous les jours à la même heure, en respectant si indiqué une période d'arrêt spécifique.

La patiente doit informer le prescripteur des facteurs de risque et des antécédents de risque thrombo-emboliques personnels et familiaux, lui signaler une nouvelle maladie ou survenant chez un membre de sa famille.

Lors d'une consultation ou d'un passage en pharmacie, la patiente doit signaler tous les traitements en cours, y compris la contraception et les médicaments sans ordonnance, afin d'écartier le risque d'interaction médicamenteuse ou en cas d'intervention chirurgicale ou d'immobilisation prolongée.

En cas de voyage en avion, il est conseillé de se lever toutes les 3 heures environ et de boire abondamment des boissons non alcoolisées, de porter un dispositif de contention veineuse.

Le pharmacien doit proposer une aide à l'arrêt du tabac (risque de thrombose artérielle augmenté). Depuis peu, certaines gommes à mâcher et patchs sont remboursés et l'assurance maladie propose un forfait d'aide au sevrage de 150€ par an par assuré.

Les estroprogestatifs étant un moyen de contraception, il est important d'informer la patiente des possibilités de rattrapage en cas de rapport non protégé avec une contraception d'urgence (NORLEVO®, ELLAONE®) et leur efficacité.

Ces traitements peuvent fréquemment entraîner des effets indésirables de type maux de tête, migraines ou saignements irréguliers entre les règles. En cas d'aggravation, la patiente

doit les signaler au médecin. Plus rarement, il peut apparaître des troubles vaginaux (sécheresse vaginale, ...), modifications de l'humeur (irritabilité, ...) ou de la libido, troubles digestifs ou cutanés, gonflements (œdème), augmentation ou diminution du poids, une absence de règles, des douleurs pendant les règles, une tension ou un écoulement des seins. Il est toujours important de prévenir son médecin de l'apparition d'effets indésirables afin d'adapter la contraception si besoin.

La thrombose est un effet indésirable grave, si un de ces signes évocateurs apparaît, la patiente doit contacter son médecin de toute urgence :

- Œdème d'une cuisse ou jambe, douleur dans un mollet (signe d'une phlébite)
- Essoufflement brutal au repos ou inhabituel, survenue de crachats sanglants, tachycardie inhabituelle, inexplicquée et persistante (signe d'une embolie pulmonaire)
- Douleur dans la poitrine intense, irradiante ou non vers la mâchoire, les épaules, le bras gauche ou les deux bras ne cédant pas en moins d'une minute (signe d'un infarctus du myocarde)
- Déformation ou engourdissement brutal de la bouche, faiblesse ou engourdissement soudain d'un côté du corps, bras ou jambe, difficultés à parler, perte ou anomalie de la vision (signe d'un accident vasculaire cérébral)

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire permettant de soulager la douleur utilisé à la dose maximale de 1200 mg par jour (400 mg au cours des 3 repas avec au minimum 6 heures entre chaque prise). Ces traitements sont à utiliser à la plus faible dose possible et pendant la durée la plus courte nécessaire. Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, il est donc important de le prendre au cours du repas. Les anti-inflammatoires sont contre-indiqués chez la femme enceinte, en cas d'antécédents d'ulcère, d'hémorragies digestives ou d'asthme lié à la prise d'anti-inflammatoires. Il est également contre-indiqué de les associer avec un anti-coagulant, un autre anti-inflammatoire ou de l'Aspirine.

Le Paracétamol est un antalgique permettant de soulager la douleur dont la posologie maximale journalière est de 4 grammes (1 gramme toutes les 4 à 6 heures). Le Paracétamol est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépato-cellulaire sévère. Il est important de veiller à ne pas l'associer aux autres nombreuses spécialités en contenant comme DOLIPRANE®, DAFALGRAN®, EFFERALGAN®, FERVEX®, DOLIRHUME®, HUMEX RHUME®, CODOLIPRANE®, ...

De nombreuses brochures sur le bon usage des médicaments sont disponibles sur le site du Cespharm et peuvent être distribuées aux patients.

II. Alternatives et options thérapeutiques non médicamenteuses

1) Phytothérapie

Différentes plantes commercialisées en pharmacie peuvent être conseillées dans l'endométriose, il faut toutefois porter une attention particulière aux interactions médicamenteuses possibles.

Certaines plantes ont démontré leur activité sur l'endométriose grâce à des études, pour d'autres leurs propriétés sont reconnues ancestralement.

Le Gattilier, *Vitex Agnus castus*, est une plante progestérone-like et ayant une activité anti-estrogénique. Elle peut être utilisée sous forme de gélules ou de comprimés dans l'endométriose.

L'Alchemille, *Alchemilla vulgaris*, a des propriétés hémostatiques, lutéotropes, anti-inflammatoires, vulnéraires, anti-prolifératives, analgésiques, anti-oxydantes, anti-spasmodiques, pro-progestatives et anti-estrogènes mais aussi emménagogues (107). Dans l'endométriose, les parties aériennes sont utilisées pour inhiber la formation de kystes, éviter la formation d'adhérences, réduire la sévérité des lésions et diminuer la concentration en TNF α , VEGF et IL-6.

La Matricaire aussi appelée Camomille allemande, *Matricaria recutita*, est utilisée dans l'endométriose pour ses propriétés anti-inflammatoires et son action sur les douleurs spasmodiques (108). Cette plante est utilisée en infusion : 10 grammes de fleurs de camomille à faire infuser 10 min dans 1 litre d'eau à boire tout au long de la journée.

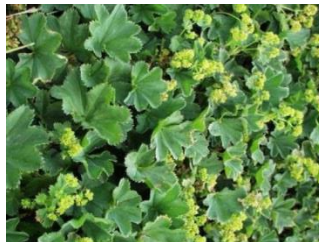


Figure 53 - *Vitex Agnus castus* – *Alchemilla vulgaris* – *Matricaria recutita*

Le Cyprès, *Cupressus sempervirens*, est un tonique veineux qui peut aussi être utilisé dans l'endométriose.

Les huiles végétales comme l'huile d'onagre ou l'huile de bourrache, sont riches en acide gamma-linoléique, précurseur des prostaglandines 2 ayant une activité anti-inflammatoire qui donc réduit la douleur et réduisent le risque d'endométriose (109). Cependant, les études présentent des résultats contradictoires qui ne permettent pas de confirmer ces propriétés.

Les jeunes pousses de Framboisier, *Rubus idaeus*, permettent de réguler la fonction ovarienne, sont tonifiantes et anti-spasmodiques pour l'utérus. Elles peuvent être utilisées en teinture mère à raison de 5 à 15 gouttes par jour dans un verre d'eau ou diluée au dixième à raison de 50 à 100 gouttes par jour dans un verre d'eau au long cours avec une pause d'une semaine toutes les 4 semaines.

La Vigne, *Vitis vinifera*, utilisée comme tonique veineux grâce à ses pépins de raisin et ses feuilles. Elle peut être utilisée en teinture mère ou diluée de la même manière que le Framboisier. Le Resvératrol, que l'on retrouve notamment dans les pépins de raisin, a des effets anti-oxydants (supprime l'induction de l'oxyde nitrique synthase) et réduit l'implantation et le volume des lésions dans un modèle animal (110), il ne démontre par contre pas l'amélioration de la douleur par rapport au placebo dans une étude menée sur des femmes (111).



Figure 54 - *Cupressus sempervirens* – *Rubus idaeus* – *Vitis vinifera*

Le Soja permettrait de limiter le risque d'endométriose sévère (stade III et IV) et réduit la sévérité des lésions en modifiant l'action des estrogènes (112). Il est possible d'en consommer sous forme de gélules ou directement dans l'alimentation.

Le Chardon-Marie, *Silybum marianum*, inhibe le TNF et est anti-inflammatoire. Ces propriétés le rendent intéressant dans l'endométriose.

Les feuilles d'Armoise, *Artemisia vulgaris*, améliorent le fonctionnement du système reproducteur, sont antispasmodiques, emménagogues et tonifiantes. Il est possible de les utiliser sous forme de thé (une cuillère à café d'armoise séchée dans une tasse d'eau chaude à laisser infuser 15 min, il est recommandé d'en consommer 3 tasses par jour).

Les graines de Lin, *Linum usitatissimum*, sont bénéfiques car contiennent des composants régulant l'estrogène.



Figure 55 - *Silybum marianum* – *Artemisia vulgaris* – *Linum usitatissimum*

Les graines d'Anis vert, *Pimpinella anisum*, sont connues pour leurs propriétés antispasmodiques.

Les fleurs et les fruits d'Aubépine, *Crataegus*, sont connus pour leurs activités antispasmodiques, calmantes et sédatives qui peuvent se révéler utile pour traiter les douleurs et l'anxiété liées à l'endométriose. Comme l'Aubépine, les feuilles de Mélisse (*Melissa officinalis*) ont une action connue apaisante sur le système digestif et nerveux.



Figure 56 - *Pimpinella anisum* – *Crataegus* – *Melissa officinalis*

Les résultats des études in vitro et sur modèle animal démontrent que le Curcuma, *Curcuma longa*, connu pour son effet anti-inflammatoire réduit l'expression des cytokines inflammatoires, inhibe l'invasion et l'angiogenèse des lésions d'endométriose (113).

Les écorces de Viorne, *Viburnum opulus*, ont démontré une réduction du volume des lésions, du taux de TNF α , VEGF et IL-6. Ils réduisent aussi les crampes. Ces propriétés permettent de l'envisager comme traitement de l'endométriose (114). Il est possible de les utiliser en décoction (2 cuillères à soupe d'écorce pour un litre à la posologie d'une tasse toutes les deux heures pendant les périodes de crampes) ou en teinture mère homéopathique (40 gouttes toutes les 2 heures dans un peu d'eau lors des crampes).

Les racines de Pivoine, *Paeonia lactiflora*, sont décongestionnantes, analgésiques et rééquilibrantes pour la sphère hormonale. Elles sont donc utilisées en teinture (20 gouttes dans un verre d'eau à boire deux à quatre fois par jour) dans l'endométriose.



Figure 57 - *Curcuma longa* – *Viburnum opulus* – *Paeonia lactiflora*

L'Achillée millefeuille, *Achillea millefolium*, est connue pour ses propriétés anti-inflammatoires, antispasmodiques, emménagogues et hémostatiques. Dans une étude publiée en 2014, elle a aussi démontré une action sur le volume des lésions d'endométriose et une diminution des concentrations de TNF α , de VEGF et d'IL-6 (115).



Figure 58 - *Achillea millefolium*

Le traitement de l'endométriose par les plantes médicinales est de pratique courante en Chine. Plus d'une centaine d'études ont été publiées par des équipes chinoises dont la méthodologie est médiocre (séries de cas, études rétrospectives, population de faible effectif). Elles suggèrent l'efficacité et la bonne tolérance des plantes médicinales chinoises dans le soulagement de la douleur, l'amélioration de la fertilité et la prévention des rechutes.

Deux études randomisées chinoises impliquant au total 158 femmes ont été sélectionnées par la revue Cochrane (116). Comparées au progestatif (gestrinone), les plantes médicinales chinoises (PMC) administrées par voie orale ou par lavement après la coelioscopie ont montré une efficacité identique (100%) sur l'amélioration des douleurs. Les taux de grossesse étaient de 70% dans le groupe PMC et 59% dans le groupe gestrinone. Aucun effet indésirable n'était rapporté chez les femmes traitées par PMC, alors que celles traitées par gestrinone déclaraient de l'acné (26%), une cytolyse hépatique (39%) ou une oligoménorrhée (63%).

2) Homéopathie (117,118)

L'utilisation d'Estrogène 12, 18 ou 24CH (3 gouttes deux fois par jour) permet de réduire les douleurs pelviennes liées à l'endométriose (119).

Différentes souches homéopathiques sont traditionnellement utilisées pour les douleurs menstruelles, pelviennes et génitales, pour la plupart à la posologie de 3 granules trois fois par jour.

Il est possible d'utiliser la souche *Rauwolfia serpentina* 30CH en traitement de fond pour atténuer les douleurs et réduire l'endométriose.

Lachesis mutus 9CH réduit les douleurs abdominales basses ou les douleurs au niveau de l'ovaire gauche durant les règles lorsque les douleurs sont aggravées avant les règles et améliorées pendant. *Calcarea carbonica* 9CH permet aussi d'atténuer les douleurs du côté gauche de l'utérus pendant les menstruations.

Lilium tigrinum 9CH est efficace sur les douleurs au niveau de l'ovaire qui se propagent vers les cuisses et le sacrum. C'est un traitement de la congestion pelvienne avec douleurs pesantes du bas ventre, de l'abdomen, de l'utérus et des ovaires, surtout à gauche, irradiant vers le bas du dos et les cuisses lors des règles.

Belladonna 9CH soulage les douleurs fulgurantes durant les menstruations.

Lachesis, *Calcarea*, *Lilium* et *Belladonna* peuvent aussi être utilisées à haute dilution (30CH) en traitement de fond.

Platina 15CH permet le soulagement des douleurs, des crampes et irritations des organes génitaux (vulve, utérus, vagin et ovaire gauche), cette souche est aussi utilisée dans le traitement de la leucorrhée, l'aménorrhée, la dysménorrhée et les ménorragies.

Chamomilla 9CH est utilisé dans les douleurs vives, lancinantes et les règles noires avec caillot.

Il est aussi possible de prendre 5 granules toutes les 30 minutes puis d'espacer les prises selon amélioration d'*Actaea racemosa* 9CH pour les douleurs proportionnelles à l'abondance des règles irradiant vers le dos et lorsque l'ovulation déclenche une pesanteur pelvienne ou de *Colocynthis* 9CH pour les douleurs soulagées par une forte pression ou lorsque la patiente se penche en avant et les douleurs sous forme de crampes et de spasmes générant de l'irritabilité et de l'agitation. La souche *Actaea racemosa* contient des substances estrogène-like et est efficace sur les douleurs spasmodiques, lancinantes, traversant l'abdomen et intensifiées à gauche.

Magnesia phosphorica 9CH soulage la douleur qui plie en deux avec une tendance à la spasmophilie avec 5 granules toutes les 12 heures que l'on espacera en fonction de l'amélioration des symptômes.

Pour les douleurs aggravées par la flexion et améliorées en se redressant, il est intéressant d'utiliser Dioscorea villosa 9CH.

L'utilisation de Natrum muriaticum a lieu lorsque la patiente souffre de dyspareunies liées à l'endométriose, de douleur avec sensation de pesanteur pelvienne, de règles et de défécation douloureuses mais aussi de troubles de la fertilité. La patiente aura tendance à s'isoler et refuser la compagnie lors des symptômes.

Le massage du ventre avec une pommade Cuprum metallicum D1 permet de soulager les douleurs spastiques en réchauffant la zone douloureuse.

Généralement, Apis mellifica 5CH est utilisé pour les douleurs piquantes et brûlantes, Palladium 9CH en cas d'ovaire droit douloureux.

Dans les hémorragies liées à l'endométriose, une préparation avec Sabina, Achillea millefolium, Thlaspi bursa pastoris et China aa 4CH à raison de 3 granules toutes les 30 minutes que l'on espacera en fonction de l'amélioration sera efficace.

Lors de règles douloureuses, 5 granules trois fois par jour de Caulophyllum 5CH peuvent être utilisées si les règles sont peu abondantes, on utilisera plutôt Sabina 5CH si les règles sont très abondantes.

Phosphorus 9CH à raison de 5 granules matin et soir durant la période des règles permet de limiter les hémorragies.

Sepia officinalis permet aussi de soulager les douleurs menstruelles irradiant vers le dos et pesant dans la sphère pelvienne, les migraines et agit sur la baisse de libido.

Quant à Silicea, il agit sur les douleurs piquantes au niveau du rectum en allant à la selle.

Thuja occidentalis est efficace en cas de fibromes surtout au niveau de l'ovaire et de la trompe gauche, sur les douleurs pelviennes, en cas de rapports douloureux et de défécation douloureuse.

La souche Nitricum acidum est utilisée en cas d'endométriose avec nodule en cas de fatigue, d'inflammation des muqueuses et d'état anxieux pour sa santé.

3) Conseils d'utilisation des traitements **ayant l'autorisation de mise sur le marché**

a) Contraception estroprogestative

En cas d'utilisation d'une contraception estroprogestative par voie orale comme traitement de l'endométriose, il est nécessaire de prendre les comprimés toujours à la même heure pour retrouver une efficacité contraceptive (un décalage de 3 à 12 heures est toléré en fonction des différentes molécules).

En cas d'utilisation de l'anneau vaginal, il est important de respecter le rythme de pose dicté par le médecin et de le remplacer toutes les 3 semaines. Si l'anneau est resté en dehors du vagin pendant moins de 3 heures, l'efficacité contraceptive n'est pas réduite et il doit être remis en place le plus rapidement possible après avoir été rincé à l'eau froide ou tiède.

Il existe aussi certains effets indésirables plus ou moins fréquents bénins comme la prise de poids, des maux de tête, des douleurs au niveau des seins, du dos et du bas ventre, des spotting, des nausées ou plus graves comme un risque augmenté de thrombose veineuse ou artérielle. Certains antiépileptiques peuvent réduire l'efficacité de ces traitements. Il est contre-indiqué d'associer une contraception estroprogestative au Millepertuis.

Afin d'éviter la prise de poids, il est conseillé d'adopter une alimentation saine et équilibrée puisque la contraception estroprogestative ne fait pas réellement grossir mais elle peut augmenter l'appétit.

b) Agonistes de la GnRH

L'utilisation du GONAPEPTYL® doit se faire sous la surveillance stricte d'un spécialiste. Il faut impérativement l'injecter immédiatement après la reconstitution (dans les trois minutes) par voie sous-cutanée (abdomen, fesse ou cuisse) ou intra-musculaire profonde. Il est recommandé de changer de site d'injection à chaque utilisation. Le traitement doit être débuté dans les 5 premiers jours du cycle et après vérification de l'absence de grossesse puis renouvelé tous les 28 jours. Le résultat optimal est généralement obtenu après 3 ou 4 injections et le traitement ne doit pas dépasser 6 mois afin de limiter les effets indésirables sur la densité osseuse.

Pour réduire la perte osseuse, il est possible d'associer le GONAPEPTYL® à un Biphosphonate. La perte osseuse est réversible 6 à 9 mois après l'arrêt du traitement.

Une ovulation peut être déclenchée par la libération initiale de gonadotrophines, il est donc nécessaire de suivre une contraception non hormonale dès le 1^{er} mois de traitement et jusqu'à la reprise des règles (spermicides, capes cervicales, diaphragmes ou préservatifs).

Le GONAPEPTYL® doit être conservé au réfrigérateur entre 2 et 8 °C dans son emballage extérieur.

L'ENANTONE® peut être utilisée dès 18 ans avec une injection sous-cutanée ou intramusculaire tous les 3 mois pendant maximum 6 mois après avoir vérifié l'absence de grossesse en cours. La durée peut être prolongée à 1 an en l'absence de désir immédiat de grossesse. Il n'est pas envisageable de faire une 2^{ème} cure par ENANTONE® ou tout autre analogue de la GnRH.

Il est indispensable d'associer ce traitement à une hormonothérapie de substitution dès le 3^{ème} mois de traitement (le laboratoire conseille d'utiliser 2 mg de valérate d'estradiol micronisé = PROGYNOVA® associé à 0.5 mg de promégestone = SURGESTONE® par jour par voie orale) afin de contrer les effets indésirables de diminution de la densité osseuse en cas d'utilisation prolongée.

A l'instauration du traitement, on peut retrouver une exacerbation des douleurs pelviennes et des dysménorrhées qui disparaissent en 1 à 2 semaines et des métrorragies dans le 1^{er} mois.

En cas de persistance d'une intolérance locale de type réaction inflammatoire ou nodule sous-cutané au point d'injection, il faudra envisager l'arrêt du traitement.

Pour reconstituer l'ENANTONE® avant injection, il faut tout d'abord casser l'ampoule en appuyant sur le point bleu avec le pouce puis aspirer le solvant avec la seringue montée de l'aiguille rose pour le verser dans le flacon de poudre. Il est important de bien agiter l'ampoule puis aspirer la totalité du mélange pour l'injecter immédiatement avec l'aiguille bleue pour la voie sous-cutanée ou l'aiguille verte pour la voie intra-musculaire.

Le DECAPEPTYL® doit être injecté par voie intra-musculaire dans le muscle fessier immédiatement après avoir reconstitué la suspension. La première injection doit se faire dans les 5 premiers jours du cycle, après avoir vérifié l'absence de grossesse, puis renouvelée tous les 3 mois. La durée du traitement est de 3 mois minimum sans dépasser 6

mois, il n'est pas souhaitable d'entreprendre une seconde cure par DECAPEPTYL® ou un autre Agoniste de la GnRH.

Afin d'amoinrir la diminution de la densité minérale osseuse, il est conseillé d'associer ce traitement à un Biphosphonate même si celle-ci est réversible à l'arrêt du traitement.

Comme pour le GONAPEPTYL®, une contraception non hormonale doit être utilisée tout au long du traitement et jusqu'au retour des règles.

La reconstitution du DECAPEPTYL® doit être réalisée selon des modalités précises : il faut commencer par casser l'ampoule afin de prélever la totalité du solvant dans la seringue grâce à l'aiguille longue sans système de sécurité puis enfoncer l'aiguille dans le flacon à travers le bouchon afin d'y injecter lentement le solvant (en rinçant si possible la partie supérieure du flacon). Ensuite, agiter le flacon horizontalement (après avoir remonté l'aiguille sans la retirer du flacon) jusqu'à l'obtention d'une suspension homogène sans agglomérats et laiteuse puis descendre l'aiguille pour aspirer toute la suspension dans la seringue sans retourner le flacon (une petite partie de suspension restera tout de même dans le flacon). Enfin, visser l'aiguille longue avec système de sécurité sur la seringue pour réaliser l'injection.

En cas de saignements vaginaux persistants après le 1^{er} mois de traitement, une consultation médicale doit être effectuée.

Les effets indésirables les plus fréquents de ces traitements sont une baisse de la libido, des changements d'humeur pouvant aller jusqu'à la dépression et des troubles du sommeil, des céphalées, des bouffées de chaleur, des douleurs abdominales, une hyperhidrose, de l'acné et de la séborrhée, une diminution de la densité osseuse avec des douleurs, des hémorragies vaginales, une sécheresse vaginale, des dyspareunies, dysménorrhées et douleurs pelviennes mais aussi une asthénie.

Les Agonistes de la GnRH ne doivent pas être associés à d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT ou pouvant provoquer des torsades de pointe. Il est important de surveiller la masse osseuse lors de l'utilisation de ces traitements.

c) Danazol

L'utilisation du DANATROL® doit se faire à la dose minimale efficace. Dans l'endométriose, la posologie est en général de 2 à 4 gélules par voie orale par jour en continu réparties en 2 ou 3 prises pendant une durée d'environ 3 à 6 mois.

Ce médicament peut provoquer des effets androgéniques irréversibles et une virilisation du fœtus féminin, une contraception non hormonale est donc recommandée.

Les effets indésirables sont nombreux, les plus fréquents avec ce traitement sont une augmentation de l'appétit, des troubles psychiatriques de type anxiété, humeur dépressive, nervosité et modification de la libido, des céphalées, une fasciculation, des bouffées de chaleur, une modification du timbre de la voix, des nausées, une pancréatite, de l'acné, une séborrhée et de l'hirsutisme ou une chute de cheveux. Il est aussi possible de retrouver des myalgies et arthralgies, des troubles du cycle menstruel, hémorragies intermenstruelles, aménorrhées, sécheresse et irritation vaginale.

Il est recommandé de réaliser des contrôles biologiques périodiques de la fonction hépatique, de la numération formule sanguine et des plaquettes mais aussi une échographie hépatique et splénique bi-annuelle.

En cas d'association à des antidiabétiques, il faudra renforcer l'autosurveillance glycémique car le Danazol est diabétogène. L'association de Simvastatine avec le Danazol est contre-indiquée et le risque de myopathie et de rhabdomyolyse est à prendre en compte avec les autres Statines.

d) Progestatifs

Le COLPRONE® est utilisé dans l'endométriose à la posologie de 1 à 3 comprimés par voie orale par jour du 5^{ème} au 25^{ème} jour du cycle ou en traitement continu. Avant de débiter ce traitement, il conviendra de vérifier l'absence d'adénocarcinome du sein ou de l'endomètre. En cas de céphalées importantes, d'accidents thrombo-emboliques ou de troubles oculaires, le traitement doit être interrompu. Ce traitement a peu d'effets indésirables.

Le VISANNE® doit être administré à raison d'un comprimé par jour, de préférence à heure fixe et indépendamment des saignements vaginaux. L'instauration peut se faire à tout moment du cycle menstruel après avoir interrompu tout traitement contraceptif hormonal. VISANNE® n'est pas un contraceptif, il faudra par conséquent utiliser une méthode contraceptive non hormonale si besoin.

Après l'arrêt du traitement, le cycle menstruel revient à la normale dans les 2 mois suivant. Concernant les effets indésirables, ils sont plus fréquents au cours des premiers mois de traitement et s'atténuent lors de la poursuite du traitement. Les études ont retrouvé une prise de poids, des troubles psychiatriques comme une humeur dépressive, des troubles du sommeil, une nervosité, une perte de la libido ou une altération de l'humeur mais aussi des céphalées ou des migraines, des troubles digestifs, des douleurs dorsales, des bouffées de chaleur et des saignements utérins ou vaginaux ainsi qu'une asthénie et une irritabilité.

Le LUTERAN® se prend à raison de 10 mg par jour en continu réparti en 1 ou 2 prises. Avant de débiter le traitement, le médecin doit s'assurer de l'absence d'adénocarcinome du sein ou de l'endomètre. Ce traitement ne comporte que peu d'effets indésirables.

Le DUPHASTON® est utilisé à la posologie de 3 comprimés par jour en 3 prises en traitement continu (ne supprimant pas systématiquement les menstruations) ou du 5^{ème} au 25^{ème} jour du cycle. Les effets indésirables les plus fréquents sont les migraines ou maux de tête, les sensations vertigineuses, des troubles des règles et une tension ou des douleurs dans les seins. En cas de métrorragies se prolongeant après les 1^{ers} mois de traitement, il convient de consulter son médecin.

La DEPO-PRODASONE® est injectée une fois par mois par voie intra-musculaire profonde à la posologie de 150 à 250 mg. Le produit doit être injecté immédiatement après ouverture et il convient de bien agiter le flacon avant.

Ce traitement n'est pas recommandé chez les adolescentes et les patientes présentant des facteurs de risque d'ostéoporose car il entraîne une diminution de la densité minérale osseuse qui peut ne pas être complètement réversible chez certaines femmes.

Il nécessite aussi une surveillance particulière des patientes diabétiques car il peut arriver que la tolérance au glucose diminue.

La DEPO-PRODASONE® ne peut être prescrite en cas d'hémorragies génitales dont l'étiologie n'est pas connue. En cas de ménométrorragies importantes, des explorations et un traitement adapté devront être entrepris.

Les effets indésirables les plus fréquents sont des céphalées, des nausées et des troubles du cycle menstruel. Il arrive aussi de retrouver une fluctuation du poids, une augmentation de l'appétit, une dépression, une nervosité, une modification de la libido et des insomnies, mais

aussi des étourdissements, des troubles hépatiques, une acné, une alopecie, un prurit, de l'urticaire, une réaction au point d'injection, des spasmes musculaires et une augmentation de la pression artérielle.

4) Conseils non médicamenteux

Dans certains cas, la douleur est rebelle aux traitements usuels, on peut donc orienter le patient vers un centre anti-douleur. En France, on retrouve 34 Centres d'Evaluation et de Traitement de la Douleur ou Centre Anti-Douleur. Il est possible d'y rencontrer des algologues, médecins spécialistes de la prise en charge de la douleur qui pourront prescrire un traitement adapté à chaque patiente. Cette maladie nécessite un traitement antalgique adapté à chaque patiente pouvant aller du Paracétamol à la Morphine. L'Association Française pour Vaincre la Douleur est présente dans toute la France. Ses bénévoles apportent leur aide et leur soutien aux patients et à leurs proches. Ils tiennent des permanences qui sont gratuites et ouvertes à toutes et à tous.

Lorsque le pharmacien remarque une utilisation fréquente et importante d'Anti-inflammatoires afin de soulager des douleurs menstruelles, il peut conseiller à sa patiente de consulter un gynécologue afin d'évoquer avec lui les causes de ces douleurs anormales.

Pour soulager les douleurs importantes liées à l'endométriose, la patiente peut utiliser une bouillote qu'elle placera sur la zone douloureuse. L'exercice sportif est important car il permet de libérer des endorphines, les hormones du plaisir responsables d'une diminution de la douleur. L'auto-hypnose apprend aux patientes à mieux appréhender et à gérer leurs douleurs.

Il est recommandé d'adopter une alimentation équilibrée et riche en Oméga-3, huile de poissons et huile d'olive tout en restreignant la consommation de graisses animales, de caféine et d'alcool. Cet équilibre alimentaire permet de limiter la production de prostaglandines et d'autres médiateurs de l'inflammation (cytokines, IL-1, IL-2, TNF).

Dans l'endométriose, on retrouve une production élevée de médiateurs inflammatoires (cytokines, espèces réactives de l'oxygène et prostaglandines). Les acides gras polyinsaturés Oméga-3 inhibent la libération des médiateurs de l'inflammation comme l'interleukine-8 (IL-8) et les prostaglandines dans les cellules stromales endométriales humaines. L'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA) réduisent la sécrétion d'IL-8 et de prostaglandine E2 (PGE2) mais aussi l'expression de l'ARN messager codant pour la COX-2 dans les cellules stromales endométriales humaines traitées par TNF- α , ce qui est en

faveur de leur effet anti-inflammatoire. L'inflammation est la principale cause des douleurs pelviennes chez les patientes souffrant de dysménorrhée ou d'endométriose, et le TNF- α est un facteur de régulation clé qui stimule la production péritonéale d'IL-8 et l'expression de COX-2, ce qui induit la production de PGE2 et entraînerait donc des douleurs (109). Dans une nouvelle étude publiée en 2017, sur un rat ayant subi une autotransplantation d'endomètre dans la cavité abdominale, il a été démontré que l'administration d'acide α -linoléique diminue le volume des implants d'endométriose grâce à ses effets anti-oxydants et anti-inflammatoires. L'étude a aussi démontré que l'effet anti-oxydant de l'acide α -linoléique était dû à l'élimination des radicaux libres d'oxygène produits par le stress oxydatif et son effet anti-inflammatoire via l'inhibition de TNF- α qui augmente durant le processus inflammatoire (120). Dans une étude prospective non-randomisée, des patientes souffrant d'endométriose ayant subi une chirurgie sont traitées par 800mg d'acides gras oméga-3 par jour pendant 12 mois, il a été retrouvé une amélioration des douleurs pelviennes et de la dyspareunie (121). Ces études montrent que les acides gras Omega-3 pourraient être utilisés grâce à leur action sur la réponse inflammatoire et la modulation de la fonction des cytokines.

La consommation régulière des légumes de la famille des crucifères comme le chou, le brocoli, le chou-fleur, le chou de Bruxelles et le chou frisé apporte une molécule pouvant interférer avec le récepteur des estrogènes et à réduire les symptômes douloureux de l'endométriose.

La vitamine E permettrait de contrôler les symptômes de l'endométriose grâce à ses propriétés anti-oxydantes, à la diminution induite du TNF- α et inhibe la croissance des cellules endométriales.

La patiente peut aussi consulter un psychologue car cette pathologie affecte souvent la qualité de vie de la patiente (douleurs, difficultés pour les relations sexuelles et à concevoir un enfant, risque de dépression, repli sur soi ...). La prise en charge psychologique et une amélioration de l'hygiène de vie jouent un rôle important, pour cela, des programmes de « coaching » ont été créés.

La kinésithérapie, l'ostéopathie et l'acupuncture ont un effet favorable sur les douleurs et même la fertilité en supprimant les adhérences et réduisant les douleurs.

Plusieurs études ont démontré l'impact positif de l'acupuncture sur la douleur pelvienne et dans le traitement de l'infertilité. La plupart des études sur l'acupuncture sont des essais non contrôlés non randomisés, des rapports de cas ou des séries de cas, ce qui entraîne un risque important de biais (122,123).

La technique de l'acupression est également utile. Elle consiste à faire pression à cinq centimètres de l'os de la cheville (au niveau de l'os du pouce et de l'index) aussi fort que possible jusqu'à ce que la peau devienne rose et très chaude.

Des cures thermales gynécologiques peuvent être prises en charge. L'eau thermale est dix fois plus salée que l'eau de mer, elle est donc riche en oligo-éléments qui lui confèrent des vertus stimulantes, anti-inflammatoires, décongestionnantes et reminéralisantes.

Lors de ces cures, différents soins peuvent être proposés dont l'irrigation vaginale d'eau thermale diluée et d'eau mère à faible pression pendant le bain qui a des propriétés antalgiques et décongestionnantes. L'application d'une compresse d'eau mère tiède localement sur un segment corporel est aussi antalgique et décongestionnant. Il y est également possible de prendre une douche d'eau thermale à pression modulable qui sera stimulante, tonifiante et décontractante. Les curistes ont également accès à une piscine de mobilisation remplie d'eau thermale chauffée à 33-34°C, encadrés par un kinésithérapeute, ce bain permet un renforcement musculaire et un assouplissement, un apprentissage postural, une augmentation des amplitudes de mouvement et une diminution de la douleur grâce à la portance, à la nature de l'eau salée et à ses propriétés sédatives.

Le laboratoire NutriLab a créé Nutri Endo, une formule associant des macro et oligo-éléments essentiels agissant en synergie pour obtenir 100% de baisse des symptômes et 50% de disparition des symptômes après 60 jours de traitements. La posologie de ce complément alimentaire est de 10 comprimés à croquer puis à avaler matin et soir pendant 2 à 4 mois.

NUTRI ENDO 1

Composition :	Calcium.....	21.9 mg	2.7 %
	Magnésium.....	4.37 mg	1.2 %
	Zinc.....	0.8 mg	8,0 %
	Manganèse.....	0.11 mg	5.5 %
	Potassium.....	0.07 mg	< 0.1 %
	Sodium.....	0.02 mg	-
	Cuivre.....	53 µg	5.3 %
	Fer.....	0.26 µg	< 0.1 %
	AJR : Apports Journaliers Recommandés		

Autres ingrédients : Lactose, Sorbitol, Stéarate de magnésium.

Oligo-métaux : Acétate de zinc, Carbonate de calcium, Carbonate de magnésium, Carbonate de manganèse, Carbonate de sodium, Chlorure de calcium, Chlorure de magnésium, Gluconate de cuivre, Gluconate de fer, Gluconate de manganèse, Gluconate de potassium, Gluconate de zinc, Iodure de sodium, Phosphate trimagnésien, Sulfate de zinc.

NUTRI ENDO 2

Composition :	Calcium.....	22.94 mg	2.8 %
	Magnésium.....	5.5 mg	1.5 %
	Zinc.....	0.54 mg	5.4 %
	Manganèse.....	0.18 mg	9 %
	Potassium.....	0.12 mg	< 0.1 %
	Cuivre.....	52 µg	5.2 %
	Fer.....	4.8 µg	< 0.1 %
	Sodium.....	0.08 mg	-
	AJR : Apports Journaliers Recommandés		

Autres ingrédients : Lactose, Sorbitol, Stéarate de magnésium.

Oligo-métaux : Carbonate de calcium, Carbonate de magnésium, Carbonate de manganèse, Chlorure de calcium, Chlorure de sodium, Gluconate de cuivre, Gluconate de manganèse, Gluconate de potassium, Gluconate de zinc, Iodure de sodium, Phosphate tricalcique, Phosphate trimagnésien, Sulfate de zinc, Sulfate ferreux.

Figure 59 - Composition des compléments alimentaires Nutri Endo 1 et 2 (NutriLab)

Une étude observationnelle du protocole Nutri Endo a été faite en 2014 et rapporte des résultats encourageants pour les femmes souffrant d'endométriose. 27 gynécologues, répartis sur tout le territoire français, ont participé à cette étude sur des patientes âgées de 25 à 52 ans. L'étude a été faite sur la base du score AFSr (American Society Fertility). Pour les stades 1 : 100% des douleurs ont disparu après 30 jours. Pour les stades 2 : 100% de réduction des douleurs a été constaté après un mois de prise et 100% de disparition des douleurs après 60 jours de prise. Pour les stades 3 : 100% des douleurs ont disparu après 30 jours de prise. Pour les stades 4 : chez 76% des patientes, une réduction de près de 50% des douleurs après 30 jours de prise a été constatée et un taux de 100% de disparition des douleurs après 60 jours et 90 jours de prise.

Le Laboratoire des Granions a développé Conception Endolib, une formule complète agissant sur tous les symptômes de l'endométriose (physiques et psychologiques) et sur la prolifération de l'endomètre. La N-acétylcystéine, les *Lactobacillus gasseri* et le Resvératrol diminuent la prolifération des cellules de l'endomètre ; l'extrait d'écorce de Pin maritime, la curcumine, le zinc et la vitamine E réduisent l'inflammation et la douleur (ce complexe est aussi actif que la Leuproréline sans effets indésirables) ; le L-tryptophane et le Magnésium ont un effet relaxant et sur le moral et les vitamines A, C et E ont une action anti-oxydante.

Composition pour 3 gélules	Quantité par jour
Extrait de <i>Polygonum cuspidatum</i> dont resvératrol	34,2 mg 30 mg
<i>Lactobacillus Gasseri</i>	100 mg 5 milliards d'UFC**
N-Acétylcystéine	381 mg
Extrait d'écorce de pin maritime	60 mg
Complexe de Curcumine haute biodisponibilité dont curcumine	200 mg 30 mg
Zinc	10 mg (100% VNR*)
Magnésium	300 mg (80% VNR*)
L-Tryptophane	220 mg
Vitamine C	80 mg (100% VNR*)
Vitamine E	12 mg (100% VNR*)
Vitamine A (Bétacarotène)	800 µg (100% des VNR*)

*VNR : Valeurs nutritionnelles de référence. **UFC : Unités Formant Colonies.

Figure 60 - Composition pour 3 gélules de Conception Endolib (Laboratoire des Granions)

La posologie est de 3 gélules le matin pendant le repas durant minimum 1 mois, l'idéal étant de prolonger le traitement au moins 3 mois.

Les pistes naturelles peuvent être utiles dans la gestion de la douleur et de l'infertilité.

Différentes prises en charge alternatives peuvent être utilisées comme l'ostéopathie, l'homéopathie, la phytothérapie, la gemmologie, la naturopathie, l'acupuncture, la médecine chinoise, la sophrologie, les cures gynécologiques, l'hypnose, ...

La sophrologie propose des exercices de respiration, de visualisation et de relaxation afin d'apprendre à gérer la douleur. Elle permet aussi de renforcer la confiance en soi, de se réapproprier son corps et de gérer le stress et l'angoisse liés aux douleurs, aux examens, ... (124)

L'activité sportive, créative ou artistique joue aussi un rôle non négligeable.

Dans tous les cas, ces méthodes ne se substituent pas aux traitements hormonaux.

L'appareil Livia, dispositif médical certifié CE fabriqué par LifeCare Ltd., utilise l'électrostimulation pour empêcher la transmission du message « douleur » au cerveau. Il est disponible en Pharmacie. Une étude a été réalisée sur 163 femmes souffrant de douleurs menstruelles importantes et les douleurs ont été diminuées significativement chez 80% de ces femmes (125). Cet appareil permet de limiter l'utilisation de médicaments anti-douleurs en limitant la transmission nerveuse de la douleur. Livia® peut être utilisé aussi souvent que nécessaire. L'effet est instantané et sans accoutumance.



Figure 61 - Kit de démarrage Livia® (laboratoire LifeCare Ltd.)

Conclusion

L'endométriose est une pathologie gynécologique chronique souvent douloureuse pouvant engendrer de lourdes conséquences pour les patientes, notamment sur leur qualité de vie.

Nous avons pu remarquer dans cette thèse qu'il s'agit d'une affection encore mal connue et discréditée par le grand public dont le diagnostic n'est pas aisé et pris en compte avec retard.

Les traitements actuels ne sont pas curatifs. Il s'agit de thérapies hormonales (avec, en première intention, les estroprogestatifs) limitant l'évolution de la maladie et les douleurs sans possibilité de grossesse simultanée.

Depuis quelques années, les connaissances sur cette pathologie ont évolué grâce aux nouvelles études menées sur le sujet et à la formation des professionnels de santé. Ceci a permis une progression des thérapeutiques et des moyens diagnostiques, mais il reste cependant des progrès à faire dans ces domaines. Des études sont en cours sur des traitements non hormonaux (anti-TNF α , inhibiteurs des métalloprotéases matricielles, ...).

La loi HPST (« Hôpital, Patients, Santé et Territoires ») confère de nouvelles missions de service public aux Pharmaciens, comme la prévention, le dépistage, le suivi de traitement...

Un décret, en attente de publication, permettra aux Pharmaciens d'officine de proposer des conseils et des prestations en vue de favoriser le maintien ou l'amélioration de l'état de santé des patients. Le Pharmacien d'officine a donc toute sa place dans la prise en charge des patients endométriosiques dès les premiers symptômes, pour une meilleure coordination des soins et dans l'éducation thérapeutique.

Les objectifs à atteindre dans l'endométriose sont encore nombreux. Le diagnostic pourrait encore être amélioré avec, par exemple, le développement de tests qui permettraient de détecter plus précocement et de manière non invasive cette pathologie. Les traitements pourraient également être optimisés grâce à une meilleure connaissance de la physiopathologie, ce qui permettrait de développer des traitements non hormonaux et curatifs pouvant être utilisés aussi chez les femmes ayant un désir de grossesse. La Haute Autorité de Santé pourrait par ailleurs lancer des campagnes de santé publique afin de sensibiliser le public à cette pathologie, campagnes qui pourront bien évidemment être relayées par les Pharmaciens d'officine.

Annexe 1 : Première campagne de sensibilisation à l'endométriose en mars 2016 par l'association Info-Endométriose (www.info-endometriose.fr)




**LES RÈGLES
C'EST NATUREL
PAS LA DOULEUR**

LES RÈGLES DOULOUREUSES
PEUVENT ÊTRE LE SYMPTÔME DE
L'ENDOMÉTRIOSE
PREMIÈRE CAUSE D'INFERTILITÉ

INFO-ENDOMETRIOSE.FR

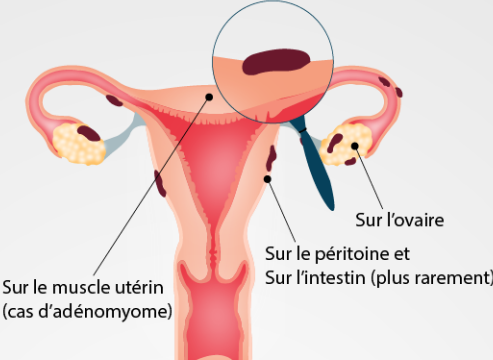
          

MIEUX COMPRENDRE L'ENDOMETRIOSE



Touche 10 à 15% des femmes en âge de procréer

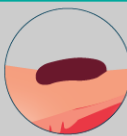














Affection gynécologique :
présence de tissu utérin hors de la cavité utérine



Sur le muscle utérin (cas d'adénomyose)

Sur l'ovaire

Sur le péritoine et Sur l'intestin (plus rarement)

CAUSES	SYMPTÔMES	
<div style="text-align: center; margin-bottom: 10px;">  <p>Des fragments d'utérus sont mal éliminés lors des menstruations et se fixent sur différents organes</p> </div> <div style="text-align: center; margin-bottom: 10px;">  <p>Facteurs génétiques</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Gonorrhée</p> </div>	<p>Généralement asymptomatique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Douleurs lors des menstruations • Douleurs lors de l'ovulation • Douleurs pendant ou après les rapports sexuels (au fond du vagin) • Douleurs de la miction ou de la défécation • Douleurs lors de l'insertion d'un tampon <div style="margin-top: 20px;">  <p style="text-align: center;">Stérilité</p> </div> <div style="margin-top: 20px;">  <p>Pendant les règles : fatigue, diarrhée, nausées</p> </div> <div style="margin-top: 20px;">  <p>Saignements importants pendant les règles ou entre les règles</p> </div>	
TRAITEMENTS	TRAITEMENTS NATURELS	
<p>Antalgiques</p> <p>Anti-inflammatoires (AINS), par ex. l'ibuprofène </p> <p>Pilules contraceptives</p> <p>Chirurgie </p> <p>Acupuncture </p> <p>Traitement hormonal ciblé </p>	<div style="margin-bottom: 10px;">  <p>Gattilier (Vitex agnus castus)</p> </div> <div>  <p>Soja (Glycine max)</p> </div>	
BONS CONSEILS & PREVENTION		
 <p>Consulter un gynécologue</p>	 <p>Faire de l'exercice</p>	 <p>Consommer des oméga-3</p>

Copyright Creapharma 2018 Source: www.creapharma.ch/endometriose.htm PN-ENDO-F-V1-0

Bibliographie

1. HAS - Synthèse de la recommandation de bonne pratique - Prise en charge de l'endométriose - Démarche diagnostique et traitement médical - 2017:1-8.
2. Vidal Actualités – Diagnostic et prise en charge de l'endométriose : nouvelles recommandations de la HAS et du CNGOF – S. Korsia-Meffre – Publié le 22/01/2018 https://www.vidal.fr/actualites/22546/diagnostic_et_prise_en_charge_de_l_endometriose_nouvelles_recommandations_de_la_has_et_du_cngof/ – Consulté le 08/06/2018.
3. Daraï E, Ploteau S, Ballester M, Bendifallah S. Endométriose : physiopathologie, facteurs génétiques et diagnostic clinique. *Presse Médicale*. 2017;46(12):1156-65.
4. de Sanctis V, Matalliotakis M, Soliman AT, Elsefdy H, Di Maio S, Fiscina B. A focus on the distinctions and current evidence of endometriosis in adolescents. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;1-13.
5. <https://docteur-benchimol.com/gynecologie/8-anatomie-fonctionnelle-de-l-appareil-genital-feminin.html> – Publié le 14/12/2014 – Consulté le 10/06/2018.
6. CNGOF. Le cycle menstruel [Internet]. [cité 11 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.cngof.fr/communiqués-de-presse/103-le-cycle-menstruel>
7. <http://freesvt.free.fr/cours%206.html> – Mme Morin-Ganet – Publié en 2006 – Consulté le 28/06/2018.
8. <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-de-l-ovaire/maladie/les-ovaires.html> – Hopital Hotel Dieu – Publié le 8/11/2011 – Consulté le 11/06/2018.
9. Laganà AS, Vitale SG, Salmeri FM, Triolo O, Ban Frangež H, Vrtačnik-Bokal E, et al. Unus pro omnibus, omnes pro uno: A novel, evidence-based, unifying theory for the pathogenesis of endometriosis. *Med Hypotheses*. 2017;103:10-20.
10. Makiyan Z. Endometriosis origin from primordial germ cells. *Organogenesis*. 2017;13(3):95-102.
11. Parazzini F, Esposito G, Tozzi L, Noli S, Bianchi S. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;209:3-7.
12. Uno S, Zembutsu H, Hirasawa A, Takahashi A, Kubo M, Akahane T, et al. A genome-wide association study identifies genetic variants in the CDKN2BAS locus associated with endometriosis in Japanese. *Nat Genet*. 2010;42(8):707-10.

13. Painter JN, Anderson CA, Nyholt DR, Macgregor S, Lin J, Lee SH, et al. Genome-wide association study identifies a locus at 7p15.2 associated with endometriosis. *Nat Genet.* 2011;43(1):51-4.
14. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/endometriose> – INSERM – Publié le 01/11/2013 – Consulté le 12/02/2018.
15. Borghese B, Tost J, de Surville M, Busato F, Letourneur F, Mondon F, et al. Identification of Susceptibility Genes for Peritoneal, Ovarian, and Deep Infiltrating Endometriosis Using a Pooled Sample-Based Genome-Wide Association Study. *BioMed Res Int.* 2015;2015:1-8.
16. Borghese B, Santulli P, Héquet D, Pierre G, de Ziegler D, Vaiman D, et al. Genetic Polymorphisms of DNMT3L Involved in Hypermethylation of Chromosomal Ends Are Associated with Greater Risk of Developing Ovarian Endometriosis. *Am J Pathol.* 2012;180(5):1781-6.
17. Bricou A, Borghese B, Batt RE, Piketty M, de Ziegler D, Chapron C. Étude de la distribution anatomique des lésions endométriosiques : un argument majeur en faveur de la participation de la théorie de la régurgitation dans la physiopathologie de l'endométriose. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2009;37(4):325-33.
18. L'endométriose – Pr Jean-Luc Brun CHU Bordeaux – Publié en 2017 – Consulté le 28/06/2018.
19. Wang XM, Ma ZY, Song N. Inflammatory cytokines IL-6, IL-10, IL-13, TNF- α and peritoneal fluid flora were associated with infertility in patients with endometriosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(9):2513-2518.
20. Gueuvoghlian-Silva BY, Bellelis P, et al. Treg and NK cells related cytokines are associated with deep rectosigmoid endometriosis and clinical symptoms related to the disease. *J Reprod Immunol.* 2018;126:32-38.
21. Rakhila H, Girard K, Leboeuf M, Lemyre M, Akoum A. Macrophage Migration Inhibitory Factor Is Involved in Ectopic Endometrial Tissue Growth and Peritoneal-Endometrial Tissue Interaction In Vivo: A Plausible Link to Endometriosis Development. Bussolati B, éditeur. *PLoS ONE.* 2014;9(10):1-12.
22. Santulli P, Chouzenoux S, Fiorese M, Marcellin L, Lemarechal H, Millischer A-E, et al. Protein oxidative stress markers in peritoneal fluids of women with deep infiltrating endometriosis are increased. *Hum Reprod.* 2015;30(1):49-60.

23. Kokcu A. A current view of the role of epigenetic changes in the aetiopathogenesis of endometriosis. *J Obstet Gynaecol.* 2016;36(2):153-9.
24. Hemmings R, Rivard M, Olive DL, Poliquin-Fleury J, Gagné D, Hugo P, et al. Evaluation of risk factors associated with endometriosis. *Fertil Steril.* 2004;81(6):1513-21.
25. Peterson CM, Johnstone EB, Hammoud AO, Stanford JB, Varner MW, Kennedy A, et al. Risk factors associated with endometriosis: importance of study population for characterizing disease in the ENDO Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(6):451.e1-451.e11.
26. Haute Autorité de santé GL. Recommandation de bonne pratique - Prise en charge de l'endométriose - Recommandations pour la pratique clinique. 2017;1-39.
27. <http://www.docteur-mintz.fr/chirurgie/coelioscopie/endometriose/> - Dr Mintz - Consulté le 02/07/2018.
28. <http://docteurdavidelia.fr/internet/index.php?numarticle=1505&numrubrique=161&numsousrubrique=369&siteweb=David%20Elia&PHPSESSID=64405c692557ce1fe562e86b99909323#> – Dr David Delia – Publié en 2018 – Consulté le 02/07/2018.
29. Closon F, Brichant G, Tebache L, Pinzauti S, Nisolle M. L'endométriose de l'adolescente. *Médecine Reprod.* 2013;15(3):228-33.
30. Johnson NP, Hummelshoj L, Adamson GD, Keckstein J, Taylor HS, Abrao MS, et al. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod.* 2017;32(2):315-24.
31. Rock JA, ZOLADEX Endometriosis Study Group. The revised American Fertility Society classification of endometriosis: reproducibility of scoring **Supported by a grant from ZENECA Pharmaceuticals, Wilmington, Delaware. *Fertil Steril.* 1995;63(5):1108-10.
32. http://www.endometriose-sef.de/dateien/ENZIAN_2013_web.pdf - Fondation de Recherche Allemande sur l'Endométriose – Publié en 2013 – Consulté le 12/06/2018.
33. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril.* 2010;94:1609-1615.
34. Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur - <http://www.sfetd-douleur.org/adulte> – Publié en 2016 – Consulté le 12/06/2018.
35. Lazzeri L, Vannuccini S, Orlandini C, Luisi S, Zupi E, Nappi RE, et al. Surgical treatment affects perceived stress differently in women with endometriosis: correlation with severity of pain. *Fertil Steril.* 2015;103(2):433-8.

36. ASRM Practice Committee. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012;98(3):591-8.
37. de Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *The Lancet*. 2010;376(9742):730-8.
38. Santulli P, Marcellin L, Menard S, Thubert T, Khoshnood B, Gayet V, et al. Increased rate of spontaneous miscarriages in endometriosis-affected women. *Hum Reprod*. 2016;31(5):1014-23.
39. Palazzo L, Roseau G. Comment faire le diagnostic d'une endométriase rectosigmoïdienne Post'U. 2013:281-292.
40. Matalliotakis M, Matalliotaki C, Goulielmos G, Patelarou E, Tzardi M, Spandidos D, et al. Association between ovarian cancer and advanced endometriosis. *Oncol Lett*. 2018;15(5):7689-92.
41. Teng S-W, Horng H-C, Ho C-H, Yen M-S, Chao H-T, Wang P-H, et al. Women with endometriosis have higher comorbidities: Analysis of domestic data in Taiwan. *J Chin Med Assoc*. 2016;79(11):577-82.
42. Fritzer N, Tammaa A, Haas D, Oppelt P, Renner S, Hornung D, et al. When sex is not on fire: a prospective multicentre study evaluating the short-term effects of radical resection of endometriosis on quality of sex life and dyspareunia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;197:36-40.
43. Fourquet J, Gao X, Zavala D, Orengo JC, Abac S, Ruiz A, et al. Patients' report on how endometriosis affects health, work, and daily life. *Fertil Steril*. 2010;93(7):2424-8.
44. Roman H, Ness J, Suci N, Bridoux V, Gourcerol G, Leroi AM, et al. Are digestive symptoms in women presenting with pelvic endometriosis specific to lesion localizations? A preliminary prospective study. *Hum Reprod*. 2012;27(12):3440-9.
45. Burckhardt CS, Anderson KL. The Quality of Life Scale (QOLS): Reliability, Validity, and Utilization. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1(60):1-7.
46. Urofrance. Endométriase et douleurs pelvipérinéales chroniques [Internet]. [cité 2 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/endometriose-et-douleurs-pelviperineales-chroniques.html>
47. IMAIOS. Endométriase sévère avec atteinte digestive. [Internet]. IMAIOS. [cité 2 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.imaios.com/fr/e-Cases/Chaines-publiques/Gynecologie/Endometriose-severe-avec-atteinte-digestive>
48. Zacharopoulou C. www.info-endometriose.fr. 2016.

49. <https://www.creapharma.ch/endometriose.htm> – Publié en 2018 – Consulté le 6 juin 2018.
50. Johnston JL, Reid H, Hunter D. Diagnosing endometriosis in primary care: clinical update. *Br J Gen Pract.* 2015;65(631):101-2.
51. Quibel A, Puscasiu L, Marpeau L, Roman H. Les médecins traitants devant le défi du dépistage et de la prise en charge de l'endométriose : résultats d'une enquête. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2013;41(6):372-80.
52. Fuldeore M, Yang H, Du EX, Soliman AM, Wu EQ, Winkel C. Healthcare utilization and costs in women diagnosed with endometriosis before and after diagnosis: a longitudinal analysis of claims databases. *Fertil Steril.* 2015;103(1):163-71.
53. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril.* 2011;96(2):366-73.
54. SPEER LM, MUSHKBAR S, ERBELE T. Chronic Pelvic Pain in Women. *Am Fam Physician.* 2016;93(5):380-7.
55. Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Gynaecology and Fertility Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev.* 2015;7(CD001751):1-191.
56. Olivares CN, Bilotas MA, Ricci AG, Baranao RI, Meresman GF. Anastrozole and celecoxib for endometriosis treatment, good to keep them apart? *Reproduction.* 2013;145(2):119-26.
57. Roman H, Sanguin S, Puscasiu L. Traitement médical de l'endométriose : pas une simple option, mais une obligation ! *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2012;40(5):320-5.
58. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Hoshiai H, Terakawa N. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril.* 2008;90(5):1583-8.
59. Azoulay C, Bardy C, Lasserre M. Traitements médicamenteux de l'endométriose (adénomyose exclue). *EMC - Gynécologie.* 2017;12(4):1-15.
60. Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Gynaecology and Fertility Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev.* 2012;3(CD002122):1-88.
61. Lee JH, Song JY, Yi KW, Lee SR, Lee D-Y, Shin J-H, et al. Effectiveness of Dienogest for Treatment of Recurrent Endometriosis: Multicenter Data. *Reprod Sci.* 2018;1:1-8.

62. Clemenza S, Sorbi F, Noci I, Capezzuoli T, Turrini I, Carriero C, et al. From pathogenesis to clinical practice: Emerging medical treatments for endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2018 [cité 19 sept 2018]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521693418300397>
63. Altintas D, Kokcu A, Tosun M, Cetinkaya MB, Kandemir B. Comparison of the effects of cetrorelix, a GnRH antagonist, and leuprolide, a GnRH agonist, on experimental endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2008;34(6):1014-9.
64. Taylor HS, Giudice LC, Lessey BA, Abrao MS, Kotarski J, Archer DF, et al. Treatment of Endometriosis-Associated Pain with Elagolix, an Oral GnRH Antagonist. *N Engl J Med*. 2017;377(1):28-40.
65. APMnews.com. Endométriose publication des résultats des 2 essais de phase III sur l'élagolix. 2017:1-2.
66. Surrey E, Taylor HS, Giudice L, Lessey BA, Abrao MS, Archer DF, et al. Long-Term Outcomes of Elagolix in Women With Endometriosis: Results From Two Extension Studies. *Obstet Gynecol*. 2018;132(1):147-60.
67. Nakata D, Masaki T, Tanaka A, Yoshimatsu M, Akinaga Y, Asada M, et al. Suppression of the hypothalamic–pituitary–gonadal axis by TAK-385 (relugolix), a novel, investigational, orally active, small molecule gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist: Studies in human GnRH receptor knock-in mice. *Eur J Pharmacol*. 2014;723:167-74.
68. Abu Hashim H. Aromatase Inhibitors for Endometriosis-Associated Infertility; Do We Have Sufficient Evidence *Int J Fertil Steril*. 2016;10(3):270-277.
69. Almassinokiani F, Almasi A, Akbari P, Saberifard M. Effect of Letrozole on endometriosis-related pelvic pain. 2014;28:1-7.
70. Delvoux B, D'Hooghe T, Kyama C, et al. Inhibition of type 1 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase impairs the synthesis of 17 β -estradiol in endometriosis lesions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(1):276-84.
71. Zhao Y, Gong P, Chen Y, Nwachukwu JC, Srinivasan S, Ko C, et al. Dual suppression of estrogenic and inflammatory activities for targeting of endometriosis. *Sci Transl Med*. 2015;7(271):1-30.
72. Lyu H, Liu Y, Dang Q, et al. Effect of bazedoxifene on endometriosis in a rat model. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2015;50(4):291-5.
73. Flores VA, Stachenfeld NS, Taylor HS. Bazedoxifene–Conjugated Estrogens for Treating Endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2018;132(2):475-7.

74. Harada T, Ohta I, Endo Y, Sunada H, Noma H, Taniguchi F. SR-16234, a Novel Selective Estrogen Receptor Modulator for Pain Symptoms with Endometriosis: An Open-label Clinical Trial. *Yonago Acta Med.* 2017;60:227-33.
75. Khine YM, Taniguchi F, Nagira K, Nakamura K, Ohbayashi T, Osaki M, et al. New insights into the efficacy of SR-16234, a selective estrogen receptor modulator, on the growth of murine endometriosis-like lesions. *Am J Reprod Immunol.* 16 juill 2018;e13023.
76. Cho YH, Um MJ, Kim SJ, Kim SA, Jung H. Raloxifene Administration in Women Treated with Long Term Gonadotropin-releasing Hormone Agonist for Severe Endometriosis: Effects on Bone Mineral Density. *J Menopausal Med.* 2016;22(3):174.
77. Imesch P, Samartzis EP, Dedes KJ, Fink D, Fedier A. Histone deacetylase inhibitors down-regulate G-protein-coupled estrogen receptor and the GPER-antagonist G-15 inhibits proliferation in endometriotic cells. *Fertil Steril.* 2013;100(3):770-6.
78. Zhang YX. Effect of mifepristone in the different treatments of endometriosis. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2016;43(3):350-3.
79. Carbonell JL, Riverón AM, Leonard Y, González J, Heredia B, Sánchez C. Mifepristone 2.5, 5, 10mg versus placebo in the treatment of endometriosis. *J Reprod Health Med.* 2016;2(1):17-25.
80. Chabbert-Buffet N, Dvourétchenskaia O, Jablonski C, Bouchard P. Utilisation clinique des modulateurs sélectifs du récepteur de la progestérone. *Médecine Reprod.* 2005;7(2):100-8.
81. Keller V, Esber N, Daraï É, Bouchard P, Chabbert-Buffet N. Modulateurs sélectifs du récepteur de la progestérone. *EMC - Gynécologie.* 2016;11(2):1-7.
82. Northwestern University, Bressler LH. Treatment of Endometriosis-Related Chronic Pelvic Pain with Ulipristal Acetate and Associated Endometrial Changes. *Reprod Med Gynaecol Obstet.* 2017;2(0):1-3.
83. Fu J, Song H, Zhou M, Zhu H, Wang Y, Chen H, et al. Progesterone receptor modulators for endometriosis. *Cochrane Gynaecology and Fertility Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev.* 2017;7(CD009881):1-82.
84. Klijn J. Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators in the treatment of breast cancer. *Steroids.* 2000;65(10-11):825-30.
85. Goenka L, George M, Sen M. A peek into the drug development scenario of endometriosis – A systematic review. *Biomed Pharmacother.* 2017;90:575-85.

86. Bruner-Tran KL, Zhang Z, Eisenberg E, Winneker RC, Osteen KG. Down-Regulation of Endometrial Matrix Metalloproteinase-3 and -7 Expression in Vitro and Therapeutic Regression of Experimental Endometriosis in Vivo by a Novel Nonsteroidal Progesterone Receptor Agonist, Tanaproget. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(4):1554-60.
87. Bedaiwy MA, Alfaraj S, Yong P, Casper R. New developments in the medical treatment of endometriosis. *Fertil Steril.* 2017;107(3):555-65.
88. Lu D, Song H, Shi G. Anti-TNF- α treatment for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;3:CD008088.
89. Liu H, Wang J, Wang H, Tang N, Li Y, Zhang Y, et al. Correlation between matrix metalloproteinase-9 and endometriosis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(10):6.
90. Goktolga U, Cavkaytar S, Altinbas SK, Tapisiz OL, Tapisiz A, Erdem O. Effect of the non-specific matrix metalloproteinase inhibitor Doxycycline on endometriotic implants in an experimental rat model. *Exp Ther Med.* 2015;9(5):1813-8.
91. Kebapcilar AG, Ilhan TT, et al. Efficacy comparison of oral rosuvastatin versus oral progesterone and bevacizumab on regression of surgically endometriotic implants in rats. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(12):923-927.
92. Song W-W, Lu H, Hou W-J, Xu G-X, Zhang J-H, Sheng Y-H. Expression of vascular endothelial growth factor C and anti-angiogenesis therapy in endometriosis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(11):8.
93. Perelló M, González-Foruria I, Castillo P, Martínez-Florensa M, Lozano F, Balasch J, et al. Oral Administration of Pentoxifylline Reduces Endometriosis-Like Lesions in a Nude Mouse Model. *Reprod Sci.* 2017;24(6):911-8.
94. Taylor HS, Alderman IM, et al. Effect of simvastatin on baboon endometriosis. *Biol Reprod.* 2017;97(1):32-38.
95. Machado DE, Berardo PT, Landgraf RG, Fernandes PD, Palmero C, Alves LM, et al. A selective cyclooxygenase-2 inhibitor suppresses the growth of endometriosis with an antiangiogenic effect in a rat model. *Fertil Steril.* 2010;93(8):2674-9.
96. Ren X, Wang Y, Xu G, Dai L. Effect of rapamycin on endometriosis in mice. *Exp Ther Med.* 2016;12(1):101-6.
97. Hamid AMSA, Madkour WAI, Moawad A, Elzaher MA, Roberts MP. Does Cabergoline help in decreasing endometrioma size compared to LHRH agonist? A prospective randomized study. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290(4):677-82.

98. Hufnagel D, Goetz LG, Hu Z, Nyachieo A, D'Hooghe T, Fazleabas A, et al. Icon immunoconjugate treatment results in regression of red lesions in a non-human primate (*Papio anubis*) model of endometriosis. *Reprod Biol.* 2018;18(1):109-14.
99. Colón-Caraballo M, Torres-Reverón A, Soto-Vargas JL, Young SL, Lessey B, Mendoza A, et al. Effects of histone methyltransferase inhibition in endometriosis. *Biol Reprod.* 2018;1:1-30.
100. Imesch P, Samartzis EP, Schneider M, Fink D, Fedier A. Inhibition of transcription, expression, and secretion of the vascular epithelial growth factor in human epithelial endometriotic cells by romidepsin. *Fertil Steril.* 2011;95(5):1579-83.
101. MMed ML, Liu X, Zhang Y, Guo S-W. Valproic Acid and Progestin Inhibit Lesion Growth and Reduce Hyperalgesia in Experimentally Induced Endometriosis in Rats. *Reprod Sci.* 2012;19(4):360-73.
102. Chen Y, Cai S, Wang J, Xu M. Valproic acid-induced histone acetylation suppresses CYP19 gene expression and inhibits the growth and survival of endometrial stromal cells. *Int J Mol Med.* 2015;36(3):725-32.
103. Sharma I, Dhawan V, Saha SC, Dhaliwal LK. In vitro effects of peroxisome proliferator-activated receptor- γ ligands on gene expression in lipopolysaccharide-induced endometrial and endometriotic stromal cells. *Fertil Steril.* 2011;95(2):829-31.
104. Chang HJ, Lee JH, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor γ agonist suppresses human telomerase reverse transcriptase expression and aromatase activity in eutopic endometrial stromal cells from endometriosis. *Clin Exp Reprod Med.* 2013;40(2):67-75.
105. Bilgic E, Guzel E, Kose S, Aydin MC, Karaismailoglu E, Akar I, et al. Endocannabinoids modulate apoptosis in endometriosis and adenomyosis. *Acta Histochem.* 2017;119(5):523-32.
106. Bouaziz J, Bar On A, Seidman DS, Soriano D. The Clinical Significance of Endocannabinoids in Endometriosis Pain Management. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2017;2(1):72-80.
107. Kùpeli Akkol E, Demirel MA, Bahadır Acikara O, Süntar I, Ergene B, İlhan M, et al. Phytochemical analyses and effects of *Alchemilla mollis* (Buser) Rothm. and *Alchemilla persica* Rothm. in rat endometriosis model. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(3):619-28.

108. Pattanittum P, Kunyanone N, Brown J, Sangkomkarnhang US, Barnes J, Seyfoddin V, et al. Dietary supplements for dysmenorrhoea. Cochrane Gynaecology and Fertility Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev. 2016;3(CD002124):1-124.
109. Hansen SO, Knudsen UB. Endometriosis, dysmenorrhoea and diet. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013;169(2):162-71.
110. Kolaoudou Mohammadi R, Arablou T. Resveratrol and endometriosis: In vitro and animal studies and underlying mechanisms (Review). Biomed Pharmacother. 2017;91:220-8.
111. Mendes da Silva D, Gross LA, Neto E de PG, Lessey BA, Savaris RF. The Use of Resveratrol as an Adjuvant Treatment of Pain in Endometriosis: A Randomized Clinical Trial. J Endocr Soc. 2017;1(4):359-69.
112. Tsuchiya M, Miura T, Hanaoka T, Iwasaki M, Sasaki H, Tanaka T, et al. Effect of Soy Isoflavones on Endometriosis: Interaction With Estrogen Receptor 2 Gene Polymorphism. Epidemiology. 2007;18(3):402-8.
113. Arablou T, Kolaoudou-Mohammadi R. Curcumin and endometriosis: Review on potential roles and molecular mechanisms. Biomed Pharmacother. 2018;97:91-7.
114. Saltan G, Süntar I, Ozbilgin S, Ilhan M, Demirel MA, Oz BE, et al. Viburnum opulus L.: A remedy for the treatment of endometriosis demonstrated by rat model of surgically-induced endometriosis. J Ethnopharmacol. 2016;193:450-5.
115. Demirel MA, Süntar I, Ilhan M, Keles H, Kupeli Akkol E. Experimental endometriosis remission in rats treated with *Achillea biebersteinii* Afan.: histopathological evaluation and determination of cytokine levels. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014;175:172-7.
116. Flower A, Liu JP, Lewith G, Little P, Li Q. Chinese herbal medicine for endometriosis. Cochrane Gynaecology and Fertility Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev. 2012;5(CD006568):1-56.
117. de Saint Romain B. Atténuer et guérir l'endométriose avec l'homéopathie [Internet]. [cité 6 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.xn--homopathie-d7a.com/pathologies/endometriose.html>
118. homeophyto.com – Véronique Baumann – Publié le 02/05/2018 – Consulté le 06/06/2018.
119. Teixeira MZ, Podgaec S, Baracat EC. Potentized estrogen in homeopathic treatment of endometriosis-associated pelvic pain: A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017;211:48-55.

120. Pinar N, Soylu Karapinar O, Özcan O, Özgür T, Bayraktar S. Effect of alpha-lipoic acid on endometrial implants in an experimental rat model. *Fundam Clin Pharmacol.* 2017;31(5):506-12.
121. Lazzeri L, Luisi S, Sabbioni L, et al. Omega-3 fatty acids in the treatment of endometriosis related pain. Abstract book. 11th World Congress on Endometriosis. 2011:181.
122. Zhu X, Hamilton KD, McNicol ED. Acupuncture for pain in endometriosis. Cochrane Gynaecology and Fertility Group, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;1:1-30.
123. Zhu X, Hamilton KD, McNicol ED. Acupuncture for pain in endometriosis. *Sao Paulo Med J.* 2013;131(6):439.
124. Sophro Média. La sophrologie et l'endométriose [Internet]. [cité 3 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.sophromedia.fr/la-sophrologie-et-l-endometriose/>
125. Les avantages de Livia : Le bouton stop pour vos règles douloureuses [Internet]. Livia. [cité 8 août 2018]. Disponible sur: <https://mylivia.fr/avantages-livia/>

Table des illustrations

Figure 1 - Anatomie de l'appareil génital féminin (5)	23
Figure 2 - Système vasculaire porte hypothalamo-hypophysaire (6)	29
Figure 3 - Taux d'hormones (FSH et LH) au cours du cycle menstruel (7)	30
Figure 4 - Taux d'hormones (Oestradiol et Progestérone) au cours du cycle menstruel (7)...	31
Figure 5 - Cycle ovarien (8).....	33
Figure 6 - Facteurs de risque d'endométriose (11).....	39
Figure 7 – Le rôle des cytokines dans l'endométriose (18).....	41
Figure 8 - Régulation épigénétique de l'endométriose selon Kokcu (23).....	43
Figure 9 - Nodules endométriosiques (27,28).....	46
Figure 10 - Présence d'une lésion rouge, hypervascularisée associée à une lésion typique noire (29).....	47
Figure 11 - Zone hypervascularisée en surface de l'ovaire correspondant à une lésion d'endométriose débutante (29).....	47
Figure 12 - Système de notation révisé de la Société Américaine de Fertilité (31).....	48
Figure 13 - Système de notation ENZIAN dans l'endométriose profonde (32)	49
Figure 14 - Index de fertilité dans l'endométriose (33)	50
Figure 15 - Echelle Visuelle Analogique (EVA) (34)	51
Figure 16 - Echelle Numérique (34).....	51
Figure 17 - Taux de fausses-couches antérieures (38).....	54
Figure 18 - Changement des caractéristiques somatiques et de signes cliniques 10 mois après chirurgie chez des patientes souffrant d'endométriose profonde (n=57), d'endométriose péritonéale (n=39) et en cas de résection vaginale (n=21) (42)	58
Figure 19 - Changement des caractéristiques psychosomatiques 10 mois après chirurgie chez des patientes souffrant d'endométriose profonde (n=57), d'endométriose péritonéale (n=39) et en cas de résection vaginale (n=21) (42)	58
Figure 20 - Echelle de la qualité de vie de Flanagan (45).....	60
Figure 21 - Examens de première intention à la recherche d'une endométriose (26).....	62
Figure 22 - Examens de soins de deuxième intention à la recherche d'une endométriose (26)	62
Figure 23 - Stratégie diagnostique devant des symptômes douloureux pelviens chroniques (26)	63

Figure 24 - Echographe couleur	65
Figure 25 - Échographie endovaginale : endométriose infiltrant la tunique musculaire de la face antérieure du rectum, mise en évidence par échographie endovaginale sous la forme d'un épaissement hypoéchogène de la paroi rectale (46)	65
Figure 26 - Appareil à Imagerie par Résonance Magnétique	66
Figure 27 - IRM pelvienne, coupe axiale, séquence T1 avec saturation de graisse : nodule spiculé d'endométriose profonde postérieure infiltrant la face antérieure du rectum, contenant des kystes de sang responsables d'un hypersignal intense (46).....	66
Figure 28 - Endométriose sévère avec atteinte digestive sur IRM Pelvis Axial T1 fat sat (47)	67
Figure 29 - Coût annuel relatif aux services de santé chez les femmes avec endométriose (bleu) vs. contrôle (rouge) aux Etats Unis entre 2000 et 2010 (52).....	73
Figure 30 - AINS ayant une Autorisation de Mise sur le Marché dans la dysménorrhée.....	76
Figure 31 - Nombre de nouvelles lésions et leur volume après 28 jours de traitement (56)..	77
Figure 32 - Résultats du protocole TUNEL sur les cellules endométriales dans un modèle de souris après 28 jours de traitement (56).....	77
Figure 33 - Synthèse de la stratégie thérapeutique face à une suspicion d'endométriose	79
Figure 34 - Synthèse de la stratégie thérapeutique face à une endométriose douloureuse ..	80
Figure 35 - Synthèse de la stratégie thérapeutique en pré-opératoire d'endométriose	80
Figure 36 - Synthèse de la stratégie thérapeutique en post-opératoire d'endométriose.....	80
Figure 37 - Modifications des scores de dysménorrhée par la prise de contraceptif estroprogestatif (0.035mg d'Ethinylestradiol + 1mg de Noréthistérone) (58).....	82
Figure 38 - Progestatifs ayant une autorisation de mise sur le marché dans l'endométriose en France (59).....	83
Figure 39 - Evaluation de la douleur par une échelle visuelle analogique après traitement par DiénoGEST (61)	84
Figure 40 - Taille des lésions d'endométriose après traitement par DiénoGEST (61).....	84
Figure 41 - Agonistes de la GnRH ayant une autorisation de mise sur le marché dans l'endométriose en France (59)	85
Figure 42 - Cibles et nouvelles molécules en étude dans le traitement de l'endométriose ...	88
Figure 43 - Mécanisme d'action des "nouveaux traitements" de l'endométriose (62).....	89
Figure 44 - Réduction de la dysménorrhée et des douleurs pelviennes non cycliques lors de l'étude Elaris EM-I (vert = placebo, violet = Elagolix, 150 mg une fois par jour, bleu = Elagolix, 200 mg deux fois par jour) (64).....	90

Figure 45 - Réduction de la dysménorrhée et des douleurs pelviennes non cycliques lors de l'étude Elaris EM-II (vert = placebo, violet = Elagolix, 150 mg une fois par jour, bleu = Elagolix, 200 mg deux fois par jour) (64)	90
Figure 46 - Taux de répondeurs après 6 et 12 mois de traitement par Elagolix lors des études Elaris EM-III et IV (66)	91
Figure 47 - Nombre de nouvelles lésions et leur volume après 28 jours de traitement (56)..	92
Figure 48 – Résultats du protocole TUNEL sur les cellules endométriales dans un modèle de souris après 28 jours de traitement (56).....	92
Figure 49 - Fréquence des symptômes avant, après 3 mois et après 6 mois de traitement (n(%)) (79).....	97
Figure 50 - Fréquence des effets indésirables de la Mifépristone après 3 et 6 mois de traitement (79).....	97
Figure 51 - Mécanisme d'action des Modulateurs Sélectifs des Récepteurs à la Progestérone (80)	98
Figure 52 - Mécanisme d'action des modulateurs sélectifs des récepteurs de la progestérone au niveau moléculaire (81).....	100
Figure 53 - <i>Vitex Agnus castus</i> – <i>Alchemilla vulgaris</i> – <i>Matricaria recutita</i>	113
Figure 54 - <i>Cupressus sempervirens</i> – <i>Rubus idaeus</i> – <i>Vitis vinifera</i>	114
Figure 55 - <i>Silybum marianum</i> – <i>Artemisia vulgaris</i> – <i>Linum usitatissimum</i>	115
Figure 56 - <i>Pimpinella anisum</i> – <i>Crataegus</i> – <i>Melissa officinalis</i>	115
Figure 57 - <i>Curcuma longa</i> – <i>Viburnum opulus</i> – <i>Paeonia lactiflora</i>	116
Figure 58 - <i>Achillea millefolium</i>	116
Figure 59 - Composition des compléments alimentaires Nutri Endo 1 et 2 (NutriLab).....	128
Figure 60 - Composition pour 3 gélules de Conception Endolib (Laboratoire des Granions)	129
Figure 61 - Kit de démarrage Livia® (laboratoire LifeCare Ltd.)	130



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr/>



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : LEPLAT Manon INE : 0901060417X

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 12 10 2018 à 18 h 15 Amphithéâtre ou salle : Pauline



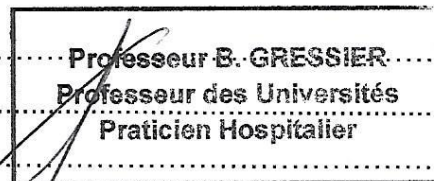
Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : GRESSIER

Prénom : Bernard

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :



Date : 04/07/2018
Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : DINE

Prénom : Thierry

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 4/7/18
Signature:

Décision de Monsieur le Doyen

- Favorable
 Défavorable



NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2017/2018

Nom : Leplat
Prénom : Manon

Titre de la thèse : Endométriose : briser le tabou et améliorer la prise en charge - Apport du Pharmacien d'officine

Mots-clés : Cycle menstruel – Dysménorrhée – Douleurs pelviennes chroniques – Infertilité – Dyspareunie – Echographie – IRM – AINS – Contraception estro-progestative – Progestatifs – Agonistes de la GNRH – Chirurgie – Conseils à l'officine

Résumé :

Même si elle touche environ 10% des femmes en âge de procréer et connaît une récente mise en lumière, l'endométriose est une pathologie qui reste mal connue.

Depuis quelques années, cette maladie se positionne sur le devant de la scène. En décembre 2017, la Haute Autorité de Santé et le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français ont publié de nouvelles recommandations de bonne pratique sur la démarche diagnostique et la prise en charge de l'endométriose.

Les principaux symptômes de l'endométriose sont des douleurs de type dysménorrhées, douleurs pelviennes chroniques et dyspareunies associées à une infertilité. Ils sont combinés à des troubles urinaires et digestifs et une fatigue chronique impactant la qualité de vie.

Les traitements actuels sont représentés par les antalgiques et les traitements hormonaux qui soulagent les douleurs mais ces médicaments ne permettent pas de préparer une grossesse. De nombreuses études sont en cours pour évaluer de nouveaux médicaments. En cas d'échec des thérapies disponibles, l'ultime solution pouvant soulager des différents symptômes reste actuellement la chirurgie.

Dans ce contexte, en tant que professionnel de santé, le rôle du pharmacien est très important par sa proximité avec les patientes et dans son rôle d'éducation et de conseils.

Membres du jury :

Président : Professeur Thierry DINE

Professeur de Pharmacie Clinique (PU-PH) – Faculté de Pharmacie – Université de Lille
Praticien hospitalier au Centre Hospitalier de Loos-Haubourdin

Assesseur : Professeur Bernard GRESSIER

Professeur de Pharmacologie (PU-PH) – Faculté de Pharmacie – Université de Lille
Praticien hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières

Membre extérieur : Docteur Sophie DETOURMIGNIES

Docteur en Pharmacie - Pharmacien assistante – Pharmacie du Centre Commercial de Leers