

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

Soutenue publiquement le 27 novembre 2020

Par Mlle ORGAERT Pauline

**L'endométriiose : présentation d'une
maladie gynécologique encore
méconnue et prise en charge
thérapeutique.**

Membres du jury :

Président : Monsieur DINE Thierry
Professeur de Pharmacie Clinique (PU-PH) de la Faculté de Pharmacie –
Université de Lille
Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier de Loos-Haubourdin

Directeur de thèse / Assesseur : Monsieur GRESSIER Bernard
Professeur de pharmacologie (PU-PH) de la Faculté de Pharmacie –
Université de Lille
Praticien hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières

Membre extérieur : Madame BREYNE Marine
Docteur en pharmacie



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 :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
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 aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie – Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie – Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques

Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie – Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie – Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire

Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie – Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL

Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie

M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie – Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
----	---------	-----------	------------------

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

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.f>

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

REMERCIEMENTS

A monsieur Thierry DINE,

Professeur de Pharmacie Clinique à la faculté de pharmacie de Lille. Je vous remercie d'avoir accepté d'honorer la présidence de ma thèse. Je vous remercie également pour les enseignements que vous m'avez prodigué pendant mes études.

A monsieur Bernard GRESSIER,

Professeur de Pharmacologie à la faculté de pharmacie de Lille. Je vous remercie d'avoir accepté d'encadrer cette thèse. Je suis reconnaissante pour l'aide que vous m'avez apportée, pour vos précieux conseils tout au long de la rédaction de mon travail et pour votre investissement.

A madame Marine BREYNE,

Docteur en Pharmacie. Je te remercie d'avoir acceptée de faire partie de mon jury de thèse. Tu m'as encadrée lors de mon premier stage et par la suite, pendant les quelques années où nous avons travaillé ensemble, tu m'as énormément appris. Je te remercie pour tes précieux conseils, ta patience, ta bienveillance et ta gentillesse. J'ai pris beaucoup de plaisir à travailler à tes côtés, et aujourd'hui je suis très heureuse de partager ce moment avec toi.

A mes parents,

Vous m'avez toujours soutenue et encouragée. Tout au long de mon parcours universitaire, vous avez été présents, attentionnés, à l'écoute, toujours de bons conseils et aimants. Vous m'avez inculqué des valeurs telles que le travail et la persévérance, vous m'avez appris à donner le meilleur de moi-même pour atteindre les objectifs que je me suis fixés et je n'en serai pas là aujourd'hui sans vous. Vous êtes pour moi des modèles à suivre. Je ne vous remercierai jamais assez.

A mon père, merci pour toute l'aide que tu m'as apportée pour mes cours d'anatomie en PACES, pour mes cours de pharmacologie. Merci de me faire partager tes réflexions, ton expérience de médecin qui m'aide énormément au quotidien.

A ma mère, sans qui je ne serai jamais la professionnelle de santé que je suis aujourd'hui. Tu m'as transmis tout ton savoir et ton expérience. Merci de me faire confiance.

A mon frère et à ma sœur, merci de m'avoir supportée, encouragée et soutenue pendant mon parcours universitaire. Merci de m'avoir aidé à réviser mes cours, préparer mes oraux. Merci d'avoir toujours été là.

A mes grands-parents, merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir encouragée. Je vous remercie d'être fier de moi, de votre bienveillance et de tout l'amour dont vous me témoignait.

A ma grand-mère Renée, qui est partie trop tôt pour assister à ma soutenance de thèse. Je te remercie de m'avoir toujours répété qu'en travaillant bien à l'école je pourrais faire ce que je veux. Je sais que tu aurais été très fière de me voir soutenir ma thèse et devenir docteur.

A mes amies de la faculté : Agathe, Carine, Margaux et Romane, avec qui j'ai d'excellents souvenirs. Merci de m'avoir accompagnée pendant ces années d'études.

SOMMAIRE

SOMMAIRE.....	15
LISTE DES FIGURES.....	21
LISTE DES TABLEAUX.....	23
INTRODUCTION	25
PARTIE I : PRESENTATION D'UNE MALADIE GYNECOLOGIQUE ENCORE MECONNUE	27
A - RAPPELS ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES DE L'APPAREIL GENITAL FEMININ	29
I- Anatomie de l'appareil génital féminin.....	29
1.1 L'utérus.....	29
1.2 Le vagin.....	30
1.3 Les trompes utérines.....	30
1.4 Les ovaires.....	31
II- Physiologie du cycle menstruel.....	31
2.1 Définition du cycle menstruel.....	31
a) La phase folliculaire ou proliférative.....	32
b) La phase lutéale ou sécrétrice.....	32
2.2 L'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.....	32
2.3 Le cycle utérin.....	34
2.4 Le cycle ovarien.....	34
a) La folliculogenèse.....	35
b) L'ovulation.....	35
c) Corps jaune – lutéinisation.....	36
d) La lutéolyse.....	36
III- La synthèse des œstrogènes.....	36
B – L'ENDOMETRIOSE.....	38
I- Définition.....	38
II- L'endométriose : histoire de la maladie au cours des siècles.....	38
2.1 L'antiquité.....	38
2.2 Moyen-âge.....	40
2.3 La renaissance.....	40
2.4 XV- XVI e siècles.....	40
2.5 XIIIe siècle.....	41
2.6 XIXe siècle.....	41
III- Les théories pathogéniques.....	43
3.1 Théorie de l'implantation par reflux menstruel.....	43
3.2 Théorie du reflux menstruel néonatal.....	45
3.3 Théorie des résidus embryonnaires.....	46
3.4 Théorie métaplasique.....	47
3.5 Théorie des métastases bénignes.....	48
IV- Mécanismes physiopathologiques.....	48
4.1 Les facteurs hormonaux.....	48
a) Surproduction d'œstrogènes au niveau des implants endométriosiques.....	48

b)	Perturbation du ratio entre les récepteurs aux œstrogènes alpha et bêta	49
c)	Lien entre œstrogènes et inflammation	49
d)	Phénomène de résistance à la progestérone.....	50
4.2	Facteurs inflammatoires	51
4.3	Facteurs immunitaires	52
a)	Les macrophages.....	52
b)	Les mastocytes.....	52
c)	Les polynucléaires neutrophiles.....	52
d)	Les lymphocytes T	52
e)	Les lymphocytes B.....	53
f)	Les cellules NK.....	53
V-	Symptomatologie.....	54
5.1	Les signes cliniques.....	54
a)	Les dysménorrhées	54
b)	Les dyspareunies profondes	54
c)	Les signes fonctionnels digestifs	54
d)	Les signes fonctionnels urinaires.....	55
5.2	La douleur dans l'endométriose.....	55
a)	Données générales sur la douleur dans l'endométriose	55
b)	Mécanismes expliquant les douleurs dans l'endométriose	56
5.3	Endométriose et cancer de l'ovaire	60
a)	Incidence	60
b)	Le cancer ovarien associé à l'endométriose	61
c)	L'endométriose atypique.....	61
d)	Carcinogénèse.....	62
e)	Mécanismes de lutte contre la carcinogénèse.....	62
5.4	Endométriose et infertilité	63
a)	Incidence et généralités.....	63
b)	Physiopathologie.....	64
VI-	Histologie	65
6.1	Endométriose intra-péritonéale.....	66
a)	L'évolution des lésions péritonéales	66
b)	L'activité fonctionnelle des lésions	68
c)	Expérience chez les babouins pour illustrer l'évolution des lésions endométriosiques T2	68
d)	Endométriose microscopique invisible ou occulte (OME)	71
e)	Les adhérences.....	72
6.2	Endométriose sous-péritonéale	75
6.3	Endométriose ovarienne.....	75
6.4	Adénomyose	75
VII-	Classification.....	76
7.1	r-ASMR.....	76
7.2	La classification d'ENZIAN	77
7.3	Le score EFI	79
7.4	La classification FOATI	80
VIII-	L'endométriose : une maladie multifactorielle.....	82
8.1	Facteurs de risques et facteurs protecteurs immuables.....	82
a)	Le sexe et l'âge.....	82
b)	Le facteur familial.....	82
c)	L'ethnie.....	82
d)	La prématurité	82
e)	Les abus et la violence précoce.....	83
f)	La taille	84
g)	La corpulence.....	84

h)	Autres facteurs.....	84
8.2	Facteurs de risques et facteurs protecteurs modifiables.....	85
a)	Exposition au DES (diéthylstilbestrol).....	85
b)	L'activité physique.....	85
c)	L'allaitement	85
d)	Le soja.....	86
e)	Les fruits et les légumes	87
f)	Les produits carnés, la volaille et le poisson	88
g)	Les acides gras	88
h)	Les produits laitiers et la vitamine D	89
i)	La caféine.....	90
j)	L'alcool	90
k)	Les vitamines et la L-carnitine.....	90
IX-	Diagnostic de l'endométriose.....	91
9.1	Les examens de première intention	91
a)	L'examen clinique	91
b)	L'échographie pelvienne abdominale	92
9.2	Les examens de seconde intention.....	93
a)	Echographie pelvienne endovaginale.....	93
b)	L'IRM	97
9.3	Les examens de troisième intention.....	97
a)	Echoendoscopie rectale et colo-scanner.....	97
b)	Cœlioscopie	98

PARTIE II : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE L'ENDOMETRIOSE.....99

A-	LES TRAITEMENTS MEDICAUX	101
I-	Recommandations de bonnes pratiques de la HAS	101
II-	Les AINS ayant une AMM dans le traitement des dysménorrhées.....	102
2.1	Les place des AINS dans la stratégie thérapeutique	102
2.2	Mécanisme d'action des AINS.....	102
2.3	Les molécules disponibles et leur utilisation dans l'endométriose	103
2.5	Les effets indésirables.....	105
2.6	Les contre-indications.....	105
III-	Les contraceptifs œstroprogestatifs	106
3.1	Utilisation et efficacité dans l'endométriose	106
3.2	Les molécules disponibles et leur utilisation dans l'endométriose	107
a)	Les pilules estroprogestatives.....	108
b)	L'anneau contraceptif vaginal.....	110
c)	Le dispositif transdermique	110
3.3	Les effets indésirables	111
3.4	Les contre-indications.....	113
IV-	Les progestatifs.....	114
4.1	Utilisation et efficacité dans l'endométriose	114
4.2	Les molécules disponibles et leur utilisation dans l'endométriose	114
4.3	Les effets indésirables	115
4.4	Les contre-indications.....	116
V-	Le Danazol	117
5.1	Utilisation et efficacité dans l'endométriose	117
5.2	Le DANATROL	117
5.3	Les effets indésirables	117
5.4	Les contre-indications.....	120

VI-	Les agonistes de GnRH.....	121
6.1	Utilisation et efficacité dans l'endométriose	121
6.2	Mécanisme d'action	122
6.3	Les molécules disponibles et leur utilisation dans l'endométriose	123
6.4	Les effets indésirables	127
6.5	Les contre-indications.....	129
VII-	Les antagonistes de GnRH.....	130
7.1	Utilisation et efficacité dans l'endométriose	130
7.2	Le mécanisme d'action	130
7.3	Les effets indésirables	131
7.4	Les contre-indications et les précautions d'emplois.....	132
B-	LES TRAITEMENTS CHIRURGICAUX	133
I-	Voie d'abord.....	133
II-	Chirurgie de l'adénomyose.....	135
2.1	Traitement de la cavité utérine.....	135
2.2	Traitement du muscle utérin.....	136
2.3	Traitement des artères utérines.....	136
III-	Chirurgie de l'endométriose profonde urinaire.....	136
3.1	Chirurgie de l'endométriose vésicale	136
3.2	Chirurgie de l'endométriose urétérale	137
IV-	Chirurgie de l'endométriose profonde digestive	137
4.1	Voie d'abord, bénéfices et risques de la chirurgie.....	137
4.2	Les techniques chirurgicales.....	138
a)	La résection antérieure discoïde ou résection en pastilles.....	138
b)	Le« shaving »	138
c)	La résection segmentaire endorectale	139
V-	Chirurgie de l'endométriome	139
5.1	Indications du traitement chirurgical.....	139
5.2	Les différentes techniques chirurgicales.....	140
a)	La kystectomie	140
b)	Le laser CO2	141
c)	Le Plasmajet.....	141
d)	La coagulation bipolaire	142
5.3	Les cas particuliers.....	142
a)	L'endométriome bilatéral.....	142
b)	Les endométriomes volumineux.....	142
c)	Les récives d'endométriome.....	142
5.4	Les traitements pré et postopératoires	143
VI-	La chirurgie radicale.....	143
VII-	Les risques de la chirurgie de l'endométriose profonde	144
7.1	Les troubles fonctionnels urinaires, digestifs et sexuels.....	144
7.2	La récive	145
C-	LES THERAPIES COMPLEMENTAIRES ALTERNATIVES.....	147
I-	Pourquoi se tourner vers les thérapies complémentaires alternatives ?.....	147
II-	L'homéopathie.....	147
2.1	ACTEAE RACEMOSA.....	147
2.2	COLOCYNTHIS.....	147
2.3	DIOSCOREA VILLOSA.....	148
2.4	CAULOPHYLLUM THALICTROIDE	148
2.5	SEPIA OFFICINALIS	148
2.6	CHINA RUBRA.....	148

2.7 PHOSPHORUS.....	148
III- La phytothérapie.....	148
3.1 Les plantes qui luttent contre un excès d'œstrogènes	148
a) Pissenlit.....	149
b) Alchémille.....	149
c) Kudzu.....	149
3.2 Les plantes anti-inflammatoires.....	150
a) Curcuma	150
b) Angélique chinoise	150
c) Gingembre.....	151
d) Argousier et millepertuis	151
e) Réglisse et fleurs de calendula.....	151
3.3 Les plantes décongestionnantes de l'utérus.....	151
a) Achillée millefeuille	151
b) Viorne.....	152
c) Pivoine.....	152
d) Framboisier.....	152
3.4 Les molécules et plantes antioxydantes	153
a) Resvératrol.....	153
b) Thé vert	153
c) Pin maritime et Pycnogéno [®]	154
3.5 Plante hémostatique	154
IV- L'aromathérapie	155
V- L'acupuncture et la moxibustion	156
5.1 L'acupuncture	156
5.2 La moxibustion	161
VI- L'ostéopathie.....	162
VII- La stimulation nerveuse électrique transcutanée (TENS)	164
VIII- L'activité physique	165
IX- Les cures thermales	165
CONCLUSION.....	167
BIBLIOGRAPHIE.....	169
ANNEXES.....	180

LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1: Coupe frontale de l'appareil génital féminin. (1)</i>	29
<i>Figure 2: Coupe schématique modifiée d'un ovaire. (2)</i>	31
<i>Figure 3: Profil hormonal au cours du cycle menstruel.(4)</i>	33
<i>Figure 4: Coupe de la muqueuse utérine et son évolution au cours du cycle menstruel.(4)</i>	34
<i>Figure 5: Les étapes du cycle ovarien.(2)</i>	34
<i>Figure 6: Les étapes de la synthèse des œstrogènes.(5)</i>	37
<i>Figure 7: Schéma modifié de la théorie pathogénique de l'implantation par reflux menstruel de Sampson. (10)</i>	44
<i>Figure 8: La théorie du reflux menstruel néonatal. (11)</i>	45
<i>Figure 9: Les facteurs de régulation de l'aromatase.(15)</i>	49
<i>Figure 10: Schéma représentant le fonctionnement normal / dysfonctionnement de l'axe HPA dans l'endométriose. Exemple de la douleur comme facteur de stress.</i>	60
<i>Figure 11: Schéma adapté représentant les mécanismes de carcinogenèse et les mécanismes protecteurs.(29)</i>	63
<i>Figure 12: Schéma modifié des localisations les plus fréquentes de l'endométriose.(37)</i>	65
<i>Figure 13: L'évolution des lésions endométriales intra-péritonéales.(39)</i>	67
<i>Figure 14: Comparaison de marqueurs d'activité des lésions dans le pelvis des femmes atteintes d'endométriose, détectées par laparoscopie.(39)</i>	68
<i>Figure 15: Protocole expérimental de l'endométriose chez les babouins.(43)</i>	69
<i>Figure 16: Localisation et morphologie des lésions endométriosiques dans un modèle expérimental d'endométriose chez le babouin.(43)</i>	70
<i>Figure 17: Fréquence des différentes lésions chez les babouins au cours du temps.(43)</i>	71
<i>Figure 18: Trois profils d'endométriose occulte microscopique dans le péritoine visuellement sain.(39)</i>	72
<i>Figure 19: Physiopathologie des adhérences. (46)</i>	74
<i>Figure 20: Echographie pelvienne abdominale. (75)</i>	92
<i>Figure 21: Echographie pelvienne endovaginale.(75)</i>	93
<i>Figure 22: Coupe échographique endovaginale d'un endométriome.(76)</i>	94
<i>Figure 23: Coupe échographique parasagittale du sigmoïde chez une femme endométriosique.(76)</i>	95
<i>Figure 24: Coelioscopie. (80)</i>	98
<i>Figure 25: Schéma du mécanisme d'action simplifié des AINS.</i>	103
<i>Figure 26: Schéma modifié du mécanisme d'action des contraceptifs œstroprogestatifs.(81)</i>	106
<i>Figure 27: Schéma modifié du mécanisme d'action des agonistes GnRH. (81)</i>	122
<i>Figure 28: Mécanisme d'action des antagonistes GnRH versus les agonistes GnRH.(103)</i>	131
<i>Figure 29: Localisation des incisions abdominales lors de la réalisation d'une cœlioscopie. Exploration de la cavité abdominale en cœlioscopie.(80)</i>	133
<i>Figure 30: Les différentes zones d'un endométriome.</i>	140
<i>Figure 31: Mouvement permettant la libération et la rupture du kyste.(105)</i>	141
<i>Figure 32: Illustrations botaniques Pissenlit - Alchémille - Kudzu.</i>	150
<i>Figure 33: Illustrations botaniques Curcuma - Angélique chinoise - Gingembre - Argousier - Millepertuis - Réglisse - Calendula</i>	151

Figure 34: Illustrations botaniques Achillée millefeuille - Viorne - Pivoine - Framboisier.	153
Figure 35: Structure chimique du Resvératrol - Illustrations botaniques thé vert - Pin maritime.	154
Figure 36: Illustration botanique Bourse à Pasteur.	154
Figure 37: Cheminement du méridien du Rei Mai.(131)	158
Figure 38: Cheminement du méridien de la rate.(131)	158
Figure 39: Cheminement du méridien de l'estomac.(131)	158
Figure 40: Cheminement des méridiens du gros intestin, du foie, de la vessie et du rein.(131)	159
Figure 41: Evaluation de la douleur au cours du traitement par acupuncture.(132)	160
Figure 42: Evolution de la douleur au cours du traitement par acupuncture.(133)	160
Figure 43: Moxibustion directe avec bâtonnet - Moxibustion directe avec cônes - Moxibustion indirecte - Moxibustion sur aiguilles d'acupuncture.	161
Figure 44: Evaluation de la qualité de vie par le SF-36 avant et après traitement ostéopathique.(135)	163
Figure 45: Evaluation des symptômes cliniques avant at après traitement ostéopathique.(135)	164
Figure 46: Le dispositif LIVIA.(137)	165
Figure 47: Liste des centres de cure thermale "gynécologique".(139)	166

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1: Liste des AINS disponibles en juillet 2020.</i> (83)	103
<i>Tableau 2: Liste des pilules oestroprogestatives commercialisées en juillet 2020.</i>	109
<i>Tableau 3: Les progestatifs du plus antigonadotropes au moins antigonadotropes d'après Schinder.</i> (79)	115
<i>Tableau 4: Effets indésirables du DANATROL.</i> (86)	117
<i>Tableau 5: Liste, posologie et mode d'emploi des agonistes GnRH.</i> (89–94).....	123
<i>Tableau 6: Effets indésirables des agonistes GnRH.</i> (89–94).....	127
<i>Tableau 7: Pourcentages d'utilisation des points d'acupuncture majeurs et mineurs dans le traitement de l'endométriose.</i> (118)	157

INTRODUCTION

L'endométriose est une pathologie gynécologique chronique évolutive oestrogéno-dépendante et multifactorielle qui touche une femme sur dix et 10 % à 15 % des femmes en âge de procréer, ce qui fait de cette maladie un véritable enjeu de santé publique. Bien que décrite depuis l'antiquité, elle reste aujourd'hui trop peu connue du corps médical, des femmes et de la population générale. Au cours des siècles, on lui a donné divers noms « asphyxie utérine », « maladie hystérique » et enfin endométriose. Longtemps associée à tort à une maladie mentale, de la sorcellerie, de la nymphomanie, l'endométriose est encore aujourd'hui insuffisamment connue, reconnue et diagnostiquée, peut-être en héritage aux fausses croyances qui l'ont longtemps entourées d'une part et à la banalisation des symptômes d'autre part.

L'endométriose se définit comme la présence de tissu endométrial fonctionnel en situation ectopique. Plusieurs formes de la maladie existent: l'endométriose extra-pelvienne, l'adénomyose, l'endométriome, l'endométriose profonde sous-péritonéale et l'endométriose superficielle intra-péritonéale. La théorie physiopathologique communément admise est la théorie du reflux ou de l'implantation de Sampson. Les symptômes cliniques tels que l'asthénie, les douleurs pelviennes chroniques, les dysménorrhées, les dyspareunies, les signes fonctionnels digestifs et urinaires à recrudescence menstruelle et une infertilité ne sont pas systématiques et leur intensité n'est pas corrélée à la gravité des lésions. Le diagnostic est complexe et tardif, on estime qu'il est posé en moyenne sept ans après l'apparition des premiers signes cliniques. Le diagnostic de certitude est basé sur la cœlioscopie et l'analyse pathognomonique des lésions.

La prise en charge de l'endométriose est individuelle et évolutive, elle est fonction de l'évolution des lésions et des désirs de grossesse des patientes. Elle fait appel, en première intention, à des traitements médicaux suspensifs mais non curatifs qui ont pour objectif de soulager les douleurs mais qui ont une efficacité limitée. Quand les douleurs sont trop fortes et que les lésions sont responsables d'une infertilité ou d'un dysfonctionnement d'organe, les traitements chirurgicaux conservateurs ou radicaux sont nécessaires. La chirurgie a pour objectif de supprimer au maximum les lésions endométriosiques en respectant au mieux l'intégrité des organes touchés et en préservant, si possible, la fertilité. Ces traitements sont parfois insuffisants et les patientes choisissent de les associer à des thérapies complémentaires alternatives.

Dans une première partie nous présenterons la maladie endométriosique en commençant par de brefs rappels anatomiques et physiologiques de l'appareil génital féminin et du cycle menstruel. Puis dans une seconde partie nous nous intéresserons à la prise en charge médicale et chirurgicale de l'endométriose, puis nous nous pencherons sur quelques thérapies complémentaires.

PARTIE I : PRESENTATION D'UNE MALADIE
GYNECOLOGIQUE ENCORE MECONNUE

A - RAPPELS ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES DE L'APPAREIL GENITAL FEMININ

I- Anatomie de l'appareil génital féminin

Pour débiter, des rappels sur l'appareil génital interne de la femme sont nécessaires. Ainsi, utérus, vagin, trompes utérines et ovaires seront exposés successivement. Puis le cycle menstruel sera expliqué, une attention particulière sera portée au rôle de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien, au cycle utérin et au cycle ovarien.

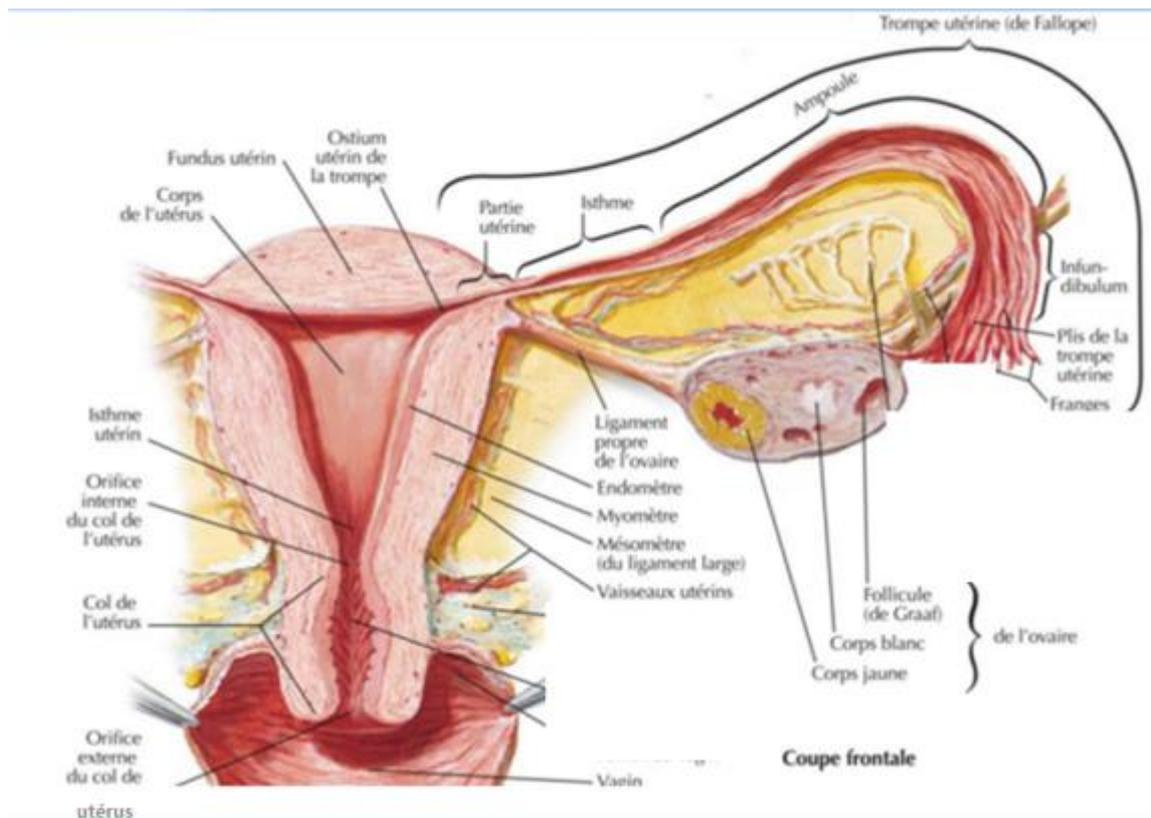


Figure 1: Coupe frontale de l'appareil génital féminin. (1)

1.1 L'utérus

L'utérus est l'organe de la nidation et de la gestation. Il est situé dans la cavité pelvienne, entre la vessie et le rectum. En avant, le péritoine forme le cul-de-sac vésico-utérin, tandis qu'en arrière, il forme le cul-de-sac de Douglas ou recto-utérin. C'est un organe sous péritonéal, c'est-à-dire que le péritoine le recouvre et forme les ligaments latéraux de l'utérus appelés également ligaments larges qui viennent le fixer à la paroi pelvienne. Il est également fixé par le vagin et le plancher pelvien.

L'utérus est antéversé (penché en avant) et antéfléchi (plié sur lui-même). Il contient une cavité virtuelle, en dehors de toute grossesse. Sa taille atteint une dizaine de centimètres chez la multipare, mais peut être multipliée par trois lorsqu'il est gravide.

L'utérus se compose de trois parties: le corps utérin qui se prolonge par les cornes utérines qui le relie aux trompes, l'isthme utérin qui est la partie rétrécie puis le col utérin faisant saillie dans le vagin.

L'utérus est composé de trois tuniques, de l'intérieur vers l'extérieur :

- l'endomètre qui est la muqueuse tapissant la cavité utérine. Elle s'épaissit lors du cycle menstruel pour permettre l'implantation d'un embryon. S'il n'y a pas de fécondation, l'endomètre est détruit, ceux sont les menstruations
- le myomètre constitué de fibres musculaires lisses
- une séreuse formée d'une adventice, un tissu conjonctif dense

1.2 Le vagin

Le vagin est l'organe de la copulation, du dépôt de sperme, de l'écoulement des menstruations. C'est un organe sous péritonéal, situé sous l'utérus, il se fixe sur le col utérin. Il mesure environ huit centimètres de long et vingt-cinq millimètres de large. Il se prolonge par les petites et les grandes lèvres qui sont les organes génitaux externes de la femme.

Il est constitué de trois tuniques, de l'intérieur vers l'extérieur :

- la muqueuse constituée d'un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé et du chorion, tissu conjonctif riche en fibres élastiques
- la musculuse constituée de deux couches de cellules musculaires lisses : une couche interne circulaire et une externe longitudinale
- l'adventice, tissu conjonctif fibreux riche en fibres élastiques

1.3 Les trompes utérines

Les trompes de Fallope permettent l'acheminement de l'ovocyte vers l'utérus grâce à des mouvements ciliaires et aux contractions de la musculuse. Elles sont situées sous le péritoine. Elles sont au nombre de deux, chacune d'entre elle relie une corne utérine à un ovaire. Chaque trompe utérine mesure dix à douze centimètres de long et se divise en quatre parties. D'abord le segment interstitiel inclut dans le muscle utérin, partie rétrécie, de un à un virgule cinq centimètre de long et un demi centimètre de large. Puis une portion plus longue et plus large appelée portion isthmique qui fait trois à quatre centimètres de long et deux à quatre millimètres de diamètre. Ensuite vient le segment ampoulaire qui fait sept à huit centimètres de long et sept à huit millimètres de large, c'est le lieu de la fécondation. Enfin, il y a l'infundibulum tubaire ou pavillon, partie évasée et mobile de la trompe, composée de franges qui recouvrent l'ovaire.

Chaque trompe est composée de trois tuniques, de l'intérieur vers l'extérieur : une muqueuse, un tissu musculaire et enfin une séreuse.

1.4 Les ovaires

Les ovaires ont une fonction endocrine (synthèse des ovocytes) et une fonction exocrine (synthèse des hormones stéroïdiennes: les œstrogènes et la progestérone). Ce sont les gonades féminines. Chaque ovaire mesure quatre centimètres de long, deux centimètres de large, un centimètre d'épaisseur et pèse entre six et huit grammes. Il est entouré de l'albuginée (enveloppe conjonctive) et est constitué de la médullaire (centrale) et de la corticale (périphérique). Ce sont les seuls organes génitaux féminins intra-péritonéaux. Ils sont situés de part et d'autre de l'utérus, recouvert par le pavillon de la trompe de Fallope.

Chaque ovaire contient, dans la zone corticale, de nombreux follicules, à des stades de croissance divers, qui contiennent eux-mêmes un unique ovocyte (ovule immature). Toute femme naît avec un stock précis de follicules ovariens : c'est la réserve ovarienne. A la naissance, elle possède un à deux millions de follicules ovariens, il n'en reste que quatre cent mille à la puberté et environ dix mille à la ménopause : ce stock ne fait que chuter tout au long de la vie d'une femme.

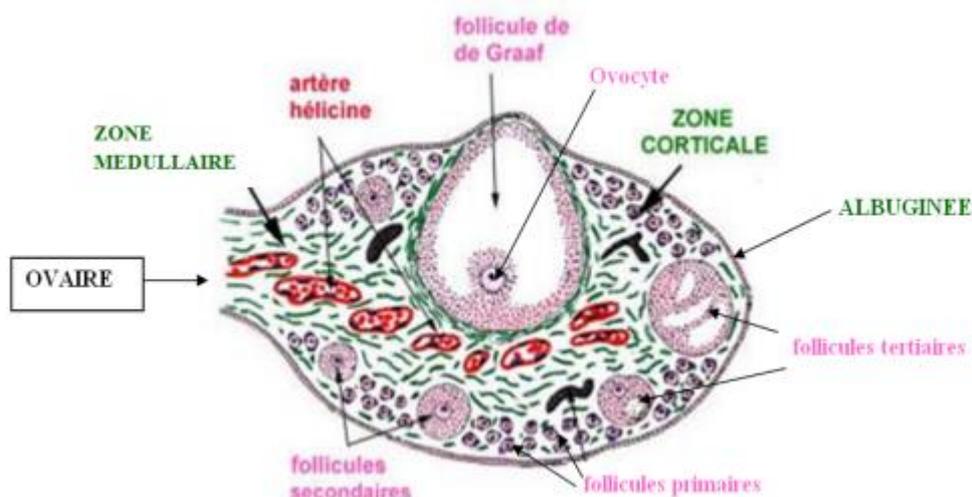


Figure 2: Coupe schématique modifiée d'un ovaire. (2)

II- Physiologie du cycle menstruel

2.1 Définition du cycle menstruel

(3,4)

Le cycle menstruel regroupe l'ensemble des modifications physiologiques et anatomiques de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien (axe HPO) et du tractus génital du début des menstruations jusqu'aux menstruations suivantes. Il dure théoriquement vingt-huit jours, il est

plus ou moins long en fonction des femmes et des mois. Le premier jour du cycle correspond au premier jour des règles. Il est divisé en plusieurs périodes : les menstruations (seule phase visible), la phase folliculaire, l'ovulation et la phase lutéale. Son objectif est de préparer l'utérus à la gestation.

a) La phase folliculaire ou proliférative

Elle désigne la période qui s'étend du premier jour des menstruations (qui durent en moyenne cinq jours) à l'ovulation. Elle est de durée variable, c'est elle qui conditionne la durée du cycle menstruel. Elle est sous la dépendance des œstrogènes. Les premiers jours de la phase folliculaire correspondent à la phase régénérative durant laquelle les cellules de la partie basale de la muqueuse et le stroma prolifèrent pour remplacer l'endomètre qui a desquamé.

Cette phase a pour objectif la croissance de l'endomètre en vue d'une éventuelle implantation.

Chaque mois, pendant la phase folliculaire, certains follicules mûrissent, mais un seul arrive à maturation : c'est le follicule de Graaf qui libérera son ovocyte.

Durant cette phase, il y a un pic de LH (*Luteinizing Hormone*) qui déclenche l'ovulation trente-six heures après, au quatorzième jour du cycle: le follicule de Graaf éclate et libère l'ovocyte qui passe dans une des trompes de Fallope pour rejoindre l'utérus afin de devenir un ovule, prêt à être fécondé par un spermatozoïde.

b) La phase lutéale ou sécrétrice

Elle débute après l'ovulation et dure quatorze jours. Elle est sous l'influence de la progestérone qui inhibe l'action des œstrogènes de deux manières : en inhibant la synthèse des récepteurs aux œstrogènes et en synthétisant la 17 β -hydroxydésydrogénase 2 (17 β – HSD2) qui convertit l'estradiol en estrone qui a une faible affinité pour les récepteurs des œstrogènes.

Le follicule de Graaf resté dans l'ovaire, se transforme en corps jaune. Après l'ovulation, il y a une fenêtre d'implantation et en l'absence de fécondation de l'ovule par un spermatozoïde, le corps jaune régresse en neuf à onze jours.

La progestérone entraîne une réaction inflammatoire avec synthèse de métalloprotéinases, destruction du tissu endométrial fonctionnel, vasoconstriction des artérioles spiralées entraînant une asphyxie de l'endomètre, une nécrose et enfin les menstruations qui démarrent le cycle suivant et qui permettent l'évacuation de la muqueuse utérine.

2.2 L'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien

(3,4)

L'hypothalamus, glande située à la base du cerveau, libère de façon pulsatile une hormone, la GnRH (*Gonadotrophin Releasing Hormone*) dans le système vasculaire porte hypothalamo-hypophysaire. Elle se fixe sur des récepteurs à la surface de l'hypophyse et entraîne la sécrétion mensuelle et pulsatile de deux hormones hypophysaires : la FSH (*Follicule*

Stimulating Hormone), qui permet la maturation du follicule, et la LH qui induit la transformation du follicule en corps jaune lors de la phase lutéale.

La concentration de LH augmente pendant les premiers jours du cycle, puis se maintient en plateau. Trois à quatre jours avant le pic de LH proprement dit, le taux commence à s'élever pour aboutir à l'élévation maximum de 180 % de son taux basal, trente-six heures avant l'ovulation. Le pic de LH s'étale sur un à trois jours. Puis pendant la phase lutéale, le taux de LH décroît lentement jusqu'aux menstruations. La sécrétion de LH est pulsatile. Elle est peu visible en début de cycle, puis pendant la période péri-ovulatoire, la fréquence et l'amplitude des pulses augmentent avant de diminuer durant la phase lutéale.

Le taux de FSH augmente pendant les premiers jours du cycle (recrutement folliculaire) pour s'établir en un plateau vers la fin de la première semaine. Puis survient une décroissance qui est interrompue par un pic de FSH contemporain au pic de LH, de durée brève (un jour) et de moindre amplitude. La baisse du taux de FSH se poursuit au cours de la phase lutéale, avec une remontée lors des trois - quatre derniers jours du cycle, initiant la croissance folliculaire du cycle suivant. La sécrétion de la FSH est également pulsatile, mais moins visible que celle de la LH.

Ces deux hormones agissent sur l'ovaire qui produit des œstrogènes et de la progestérone.

L'estradiol, principal œstrogène sécrété par l'ovaire, présente un taux stable durant la première semaine de la phase folliculaire et augmente sept jours avant le pic de LH, d'abord lentement puis de plus en plus rapidement. L'estradiol atteint son pic vingt-quatre heures avant celui de la LH, puis il diminue rapidement. Pendant la phase lutéale, il existe une sécrétion d'estradiol, avec un maximum une semaine après l'ovulation au moment de l'implantation embryonnaire. En l'absence de nidation, le taux d'estradiol rejoint son taux basal au moment des menstruations.

La concentration de la progestérone n'est presque pas détectable en phase folliculaire. Elle est sécrétée en quantité importante durant la phase lutéale, avec un taux qui commence à s'élever dès le pic de LH pour atteindre son maximum cinq à dix jours après celui-ci : c'est la période d'implantation. En l'absence de grossesse, la concentration de progestérone diminue pour rejoindre sa valeur de la phase folliculaire.

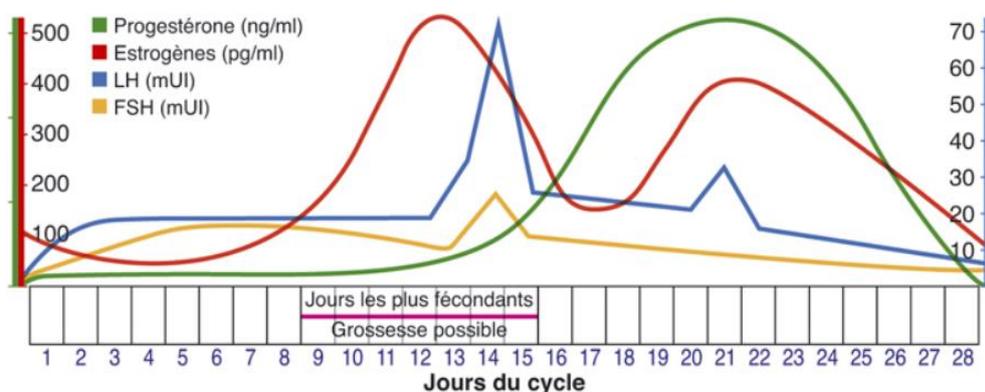


Figure 3: Profil hormonal au cours du cycle menstruel.(4)

2.3 Le cycle utérin

(4)

L'endomètre subit, au cours du cycle menstruel, des modifications morphologiques et physiologiques caractérisées par une croissance, une différenciation sécrétoire puis en l'absence de fécondation, une dégénérescence (menstruations) et une régénération. Ces modifications impliquent surtout les deux tiers supérieurs de la muqueuse utérine soit la partie fonctionnelle de l'endomètre. Le tiers inférieur correspond à la partie basale où les modifications morphologiques sont minimales. Ces modifications cycliques ont pour objectif la création d'un environnement propice à la nidation.

Pendant la phase de desquamation de J1 à J5 en moyenne : La chute du taux d'hormones déclenche le détachement de la muqueuse utérine et les menstruations.

Pendant la phase folliculaire, l'endomètre s'épaissit, l'épithélium de surface se reforme, les glandes s'allongent sous l'effet des œstrogènes.

Pendant la phase lutéale, sous l'effet de la progestérone, il y a une sécrétion de glycogène dans les lumières glandulaires. Les glandes s'allongent mais l'endomètre ne s'épaissit plus.

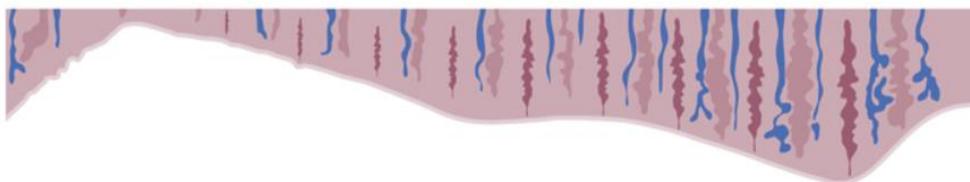


Figure 4: Coupe de la muqueuse utérine et son évolution au cours du cycle menstruel.(4)

2.4 Le cycle ovarien

(2,4)

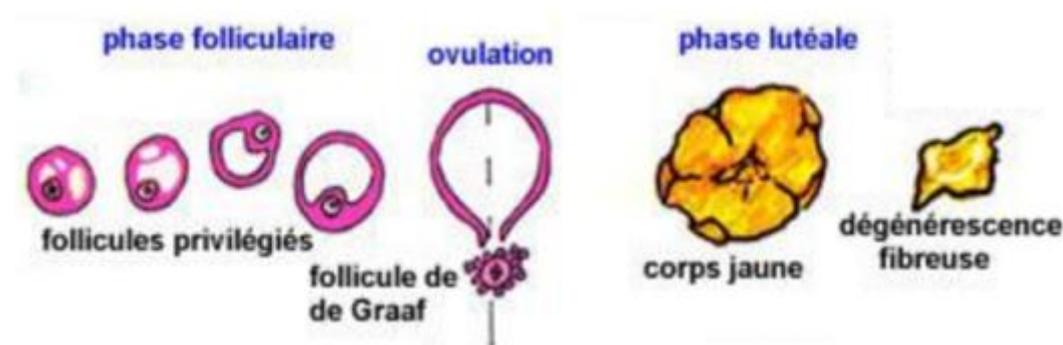


Figure 5: Les étapes du cycle ovarien.(2)

a) La folliculogenèse

L'ovulation est l'aboutissement de la croissance folliculaire qui désigne le processus au cours duquel un follicule passe de follicule primordial à un follicule primaire, secondaire, tertiaire, puis devient un follicule mûr ou follicule de Graaf. La maturation des follicules s'étale sur plusieurs mois. La croissance folliculaire comporte trois séquences : le recrutement, la sélection et la dominance.

Le recrutement est le phénomène qui permet à un follicule primordial de quitter le pool des follicules quiescents pour initier son développement. La transformation du follicule primordial (une couche de cellules épithéliales aplaties, entourées par une membrane basale épaisse) en follicule primaire (une couche de cellules épithéliales cubiques, entourées par une membrane basale épaisse) puis en follicule secondaire (une cavité antrale entourée de deux assises cellulaires formant la granulosa et de la zone pellucide) s'effectue en plusieurs mois, indépendamment de la FSH et de la LH.

Environ cinq cents follicules primordiaux commencent cette phase de croissance mais seulement un ou deux arrivent au stade de follicule préovulatoire. Une période supplémentaire de soixante et onze jours conduit le follicule secondaire jusqu'au stade antral précoce. Durant cette période, les cellules de la granulosa prolifèrent, deviennent cuboïdes, mais l'ovocyte est bloqué en prophase de première division méiotique.

Au début de la phase folliculaire, il existe dans chaque ovaire une dizaine de follicules à antrum. C'est à ce stade qu'apparaissent les récepteurs à la FSH. La FSH active l'aromatase qui permet aux cellules de la granulosa (entourant l'ovocyte) de sécréter des œstrogènes. C'est à partir de ce pool qu'est sélectionné le follicule ovulatoire de Graaf qui est le follicule dont les cellules de la granulosa ont acquis le plus rapidement le plus grand nombre de récepteurs de la FSH.

Entre le cinquième et le septième jour du cycle menstruel, on observe une chute du taux de FSH, conséquence de la sécrétion d'inhibine et d'estradiol par le follicule de Graaf, entraînant l'arrêt du développement des autres follicules de plus petite taille qui n'ont pas été sélectionnés. Parallèlement, le taux d'estradiol dans le liquide antral du follicule sélectionné augmente.

b) L'ovulation

La croissance du follicule continue. Progressivement, sous l'influence de la FSH, les cellules de la granulosa acquièrent des récepteurs de la LH. La LH est responsable de la lutéinisation c'est-à-dire la transformation des cellules de la granulosa en grandes cellules lutéales (les cellules du cumulus commencent à se dissocier, il y a un arrêt des divisions cellulaires dans la granulosa, le follicule se contracte, la membrane basale s'estompe et les vaisseaux sanguins commencent à pénétrer la granulosa). La majeure partie de la sécrétion de progestérone à ce stade est concentrée dans le liquide folliculaire, une faible partie diffuse dans le plasma où elle peut être détectée avant l'ovulation. La sécrétion d'estradiol culmine vingt-quatre à trente-six heures avant l'ovulation, puis décline ensuite par diminution de l'activité aromatase.

Au quatorzième jour du cycle menstruel, le follicule de Graaf éclate et libère l'ovocyte mûr devenu ovule qui quitte l'ovaire pour être happé par le pavillon tubaire de la trompe correspondante.

L'ouverture du follicule est liée à la rupture des différentes couches de la granulosa par des enzymes protéolytiques, secondaires à la sécrétion de prostaglandines sous l'effet du pic de LH et à des phénomènes contractiles. La méiose ovocytaire reprend, permettant à l'ovocyte I bloqué en prophase de première division

c) Corps jaune – lutéinisation

Après expulsion de l'ovocyte, le follicule de Graff, vidé de son contenu, s'affaisse et devient ce qu'on appelle le corps jaune qui sécrète de l'estradiol et de la progestérone. Il a une durée de vie limitée de quatorze à seize jours environ ; c'est l'arrêt de son activité sécrétoire qui entraîne l'apparition des menstruations.

S'il y a fécondation de l'ovule par un spermatozoïde, alors il devient cellule-œuf puis pré-embryon et migre dans l'utérus. Sous l'influence de la hCG (*human chorionic gonadotrophine*) sécrétée exponentiellement par l'embryon, le corps jaune continue à produire de la progestérone et de l'estradiol durant les trois premiers mois de la grossesse avant de régresser au profit du placenta.

d) La lutéolyse

En l'absence de grossesse, le corps jaune involu. On observe une extravasation de sang dans sa partie centrale, une diminution de la circulation sanguine, une lipolyse cellulaire et un envahissement par le tissu conjonctif du corps jaune. Le corps jaune devient un corps blanc (*corpus albicans*) visible parfois à la surface de l'ovaire.

III- La synthèse des œstrogènes

(5)

L'estrogène est une hormone stéroïde synthétisée à partir du cholestérol. Deux des enzymes les plus importantes impliquées dans la biosynthèse des œstrogènes sont la protéine de régulation aiguë stéroïdogène (StAR) et l'aromatase.

- StAR est exprimée dans les glandes surrénales et les gonades. Son expression est initialement stimulée par la FSH et la LH qui sont sécrétées par l'hypophyse. La protéine StAR a un rôle important dans la stéroïdogenèse puisqu'elle permet l'entrée du cholestérol dans les cellules puis son utilisation. Des études ont montré que StAR est fortement exprimée aux niveaux des protéines et de l'ARNm dans l'endométriopéritonéale et les cellules stromales endométriosiques, par rapport à l'endomètre normal. Ainsi, l'expression aberrante de StAR dans les cellules stromales

endométriotes joue probablement un rôle essentiel dans le développement de l'endométrie.

- L'aromatase est l'enzyme qui convertit la testostérone et l'androstènedione en œstradiol (E2) et œstrone (E1), respectivement. Elle est exprimée dans le placenta, les gonades, le cerveau, les tissus adipeux et osseux mais pas dans l'endomètre sain. Chez les femmes en âge de procréer, l'aromatase est sécrétée le plus puissamment et périodiquement par l'ovaire. Les cellules de la granulosa ovarienne expriment des niveaux élevés d'aromatase sous l'influence de la FSH. En revanche, chez les femmes ménopausées, les ovaires cessent de produire des œstrogènes mais l'organisme continue à en fabriquer en petite quantité dans des sites extra-glandulaires tels que les tissus adipeux et la peau. Le principal substrat de l'aromatase dans ces tissus est l'androstènedione sécrétée par les glandes surrénales.

La famille d'enzymes 17 β - hydroxystéroïde déshydrogénase (17 β - HSD) a une influence importante sur ces processus. Ces enzymes participent à la formation d'hormones stéroïdes biologiquement actives, dont la testostérone, l'œstrone (E1) et l'œstradiol (E2). L'enzyme le 17 β - HSD1 catalyse la réduction de l'œstrone (E1) biologiquement inactif en œstradiol (E2), tandis que la 17 β - HSD2 catalyse l'oxydation de E2 en E1, c'est-à-dire qu'elle inactive E2.

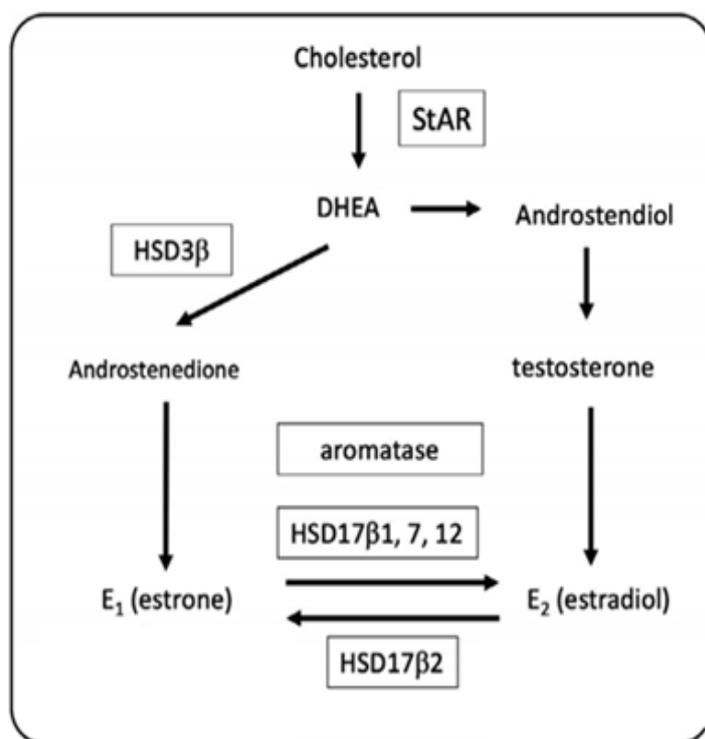


Figure 6: Les étapes de la synthèse des œstrogènes.(5)

B – L'ENDOMETRIOSE

I- Définition

(6,7)

L'endométriose est définie par la présence de tissu endométrial fonctionnel (un stroma et un épithélium glandulaire endométrial) en dehors de la cavité utérine c'est-à-dire en situation ectopique. Le tissu est fonctionnel ce qui signifie qu'il subit les mêmes variations hormonales que l'endomètre eutopique, notamment les hémorragies de privation pendant les menstruations. Le sang ne peut s'écouler par les voies naturelles entraînant la formation de lésions endométriosiques.

La forme la plus fréquemment retrouvée est l'endométriose pelvienne, toutefois des lésions peuvent être retrouvées, plus rarement, au niveau du cerveau, du péricarde, de l'ombilic ou de la plèvre, on parle alors d'endométriose extrapelvienne.

L'endométriose pelvienne peut être divisée en deux grandes catégories : l'endométriose externe et l'endométriose interne (appelée aussi l'adénomyose ou l'endométriose intramyométriale).

L'endométriose externe désigne trois formes principales:

- l'endométriose intra-péritonéale ou superficielle
- l'endométriose sous-péritonéale ou profonde (endométriose urinaire ou digestive)
- l'endométriose ovarienne appelé aussi kyste endométriosique ovarien ou endométriome

L'endométriose interne est définie par la présence de glandes et de stroma endométrial dans le myomètre accompagnée d'une inflammation et d'une hypertrophie réactionnelle de celui-ci.

L'endométriose et l'adénomyose sont des définitions histologiques. On parle d'endométriose maladie quand les lésions histologiques sont accompagnées de douleurs et / ou d'une infertilité.

II- L'endométriose : histoire de la maladie au cours des siècles

(8,9)

2.1 L'antiquité

De nombreuses pathologies gynécologiques sont décrites depuis l'antiquité mais ce n'est pas le cas de l'endométriose. Toutefois certains symptômes tels que les douleurs pelviennes et les ménorragies, pouvant correspondre à une expression clinique de l'endométriose, sont décrits dans des papyrus égyptiens datant de 1850 ans avant J-C.

Aux Ve et IVe siècles avant J-C, les auteurs du Corpus Hippocratique décrivent des symptômes gynécologiques pouvant faire penser à l'endométriose : les ulcères utérins, les adhérences et l'infertilité. Cela semble encore plus vraisemblable quand ils exposent certains principes: les troubles menstruels sont la cause de la maladie gynécologique, la grossesse en est le remède et si la femme n'est pas traitée, les conséquences sont des douleurs et une infertilité. Nous pouvons aussi y retrouver des allusions à ce qui est aujourd'hui appelé l'endométriose intestinale ou pulmonaire quand les auteurs décrivent des menstruations évacuées par des vomissements ou des selles. Il y est suggéré que ceux sont les vierges et les veuves qui souffrent de suffocation utérine (ou strangulation ou asphyxie utérine). Le corpus propose des traitements sous forme de décoctions, de fumigation ou de suppositoires pour traiter les troubles menstruels et l'infertilité, à base d'urine d'homme ou de taureau, d'eau de goudron, de grenade, de mouche aphrodisiaque espagnole (*Lytta vesicatoria*) ou d'huile de castor.

Était également pratiquée, dans le cadre de la suffocation utérine, du prolapsus vaginal et autres affections gynécologiques, la « succession », un moyen mécanique de repositionnement des utérus prolapsés: cela consistait à attacher la patiente à une échelle, à la secouer, la tête en bas jusqu'à ce que l'utérus revienne à sa place.

Le philosophe Platon (428 - 348 av J-C) est un des premiers à mentionner la souffrance que les femmes subissaient suite à l'asphyxie de l'utérus. Selon lui, quand l'utérus reste stérile trop longtemps après la puberté, l'organisme est perturbé, une angoisse intense survient et est responsable de toutes sortes de maux.

Soranos (98 – 138 av J-C) suggère que l'inflammation de l'utérus est à l'origine de l'étouffement de celui-ci donc des douleurs. Or nous savons aujourd'hui que l'inflammation est un phénomène responsable de la symptomatologie de la maladie. Il décrit de violentes contractions utérines pouvant entraîner des pertes de connaissances.

Aulus Cornelius Celsus (25 av JC - 50 après J-C) a décrit dans son ouvrage « *De Arte medica* » des femmes atteintes d'asphyxie utérine qui ont de violentes contractions utérines responsables de malaises, de convulsions et de perte de connaissance. Cela peut correspondre à ce que nous appelons l'endométriose cérébrale. Il distingue ces malaises de la pathologie épileptique, toutefois par la suite de nombreux amalgames seront faits entre les crises d'épilepsie et les crises hystériques.

Quelques années plus tard, dans son ouvrage « *De materia medica* », le médecin grec Pedanius Dioscoride (25-90 après J-C) décrit également la suffocation utérine comme responsable de malaises et de perte de conscience chez les femmes atteintes, en réponse à la douleur. Il semble avoir été le premier à décrire des traitements pour bloquer les menstruations ou soulager les douleurs menstruelles qu'il assimile à une condition pathologique.

Soranos d'Ephèse (98-138 après J-C), souvent considéré comme l'un des pères de l'obstétrique, évoque dans son « *Traité sur les maladies des femmes* » l'hypothèse que la symptomatologie liée aux violentes contractions utérines et aux ménorragies pourrait être due à une inflammation de l'utérus qui serait alors l'origine de son étouffement.

Claudius Galien de Pergame (130-210 après J-C), un médecin grec de l'Antiquité propose une théorie pathogénique à l'asphyxie de l'utérus : la pathologie serait déclenchée lorsque les membranes qui ancrent l'utérus sont gorgées de sang, entraînant alors une déformation, des contractions violentes et une inflammation de l'utérus. C'est la première description des adhérences caractéristiques de l'endométriose. Il a émis l'hypothèse que l'asphyxie de l'utérus pouvait induire la folie. Cette association entre pathologie gynécologique et maladie mentale n'est pas nouvelle, mais c'est à partir de ces travaux que la maladie gynécologique est considérée comme étant de nature psychologique / psychiatrique. Cette théorie a pendant de nombreux siècles été au cœur de fausses croyances scientifiques et sociales.

2.2 Moyen-âge

L'héritage scientifique acquis pendant l'Antiquité se perd et l'asphyxie utérine est considérée comme la conséquence d'une emprise démoniaque, les femmes atteintes sont accusées de sorcellerie et subissent des punitions, des exécutions et des exorcismes. Sont pratiquées des thérapies par les cris pour faire reprendre connaissance aux femmes évanouies lors de l'asphyxie de l'utérus, ou encore des étranglements qui ont pour objectif de repositionner l'utérus des femmes malades.

Trotula de Salerne, femme médecin du XI^e siècle est à l'origine d'un des manuels de gynécologie médiévale emblématique de l'époque. Elle y décrit la suffocation utérine, de la même façon que dans le Corpus d'Hippocrate quinze siècles plus tôt. Elle propose un traitement qui s'inscrit dans la continuité des expériences hippocratiques avec l'urine de taureau : des suppositoires vaginaux à base de gonades de chèvre.

2.3 La renaissance

Au XVI^e siècle, Ambroise Paré (1510-1590) suggère que la suffocation de l'utérus, également appelée à l'époque crise d'hystérie ou hystérie, ne touche pas que les vierges et les veuves mais également les femmes mariées s'abstenant de relations sexuelles. Il établit un lien entre la période menstruelle et l'exacerbation des symptômes et il décrit des lésions anatomiques inflammatoires avec un utérus gonflé pouvant correspondre à des lésions d'endométriose. Il observe également que l'asphyxie de l'utérus entraîne des souffrances insoutenables chez les femmes atteintes qui se croient alors proches de la mort.

2.4 XV- XVI e siècles

Paracelse (1493 – 1541) émet l'hypothèse que l'hystérie a trois origines possibles : l'imagination, le désir sensuel et le retournement de l'utérus entraînant des contractions de celui-ci.

Les retranscriptions des procès du XII^e siècle nous montrent que l'hystérie était, à cette époque, considérée comme de la sorcellerie. Le médecin Johannes Weyer (1515 – 1588), intervenant comme expert lors d'un procès pour sorcellerie d'une femme atteinte d'hystérie, tente de persuader le tribunal que c'est une maladie organique responsable de souffrances et qu'il faut mettre fin à la pratique consistant à torturer et tuer les femmes atteintes.

Dans la littérature, comme dans *La vie de Gargantua et de Pantagruel* (1534, Rabelais), les personnages féminins atteints d'hystérie sont la cible de satire, elles simulent l'hystérie pour attirer l'attention, manipulent les hommes et échappent aux tâches domestiques. Ainsi à cette époque les femmes atteintes d'hystérie sont considérées comme socialement et sexuellement déviantes.

Thomas Sydenham (1624-1689) a imputé à la maladie hystérique de nombreux symptômes aujourd'hui assimilés à l'endométriose, tels que les douleurs vésicales, la rétention d'urine, les troubles digestifs, les douleurs dorsales. Il pensait que l'hystérie était répandue chez les femmes appartenant à la classe supérieure et dont la vie était faite d'excès et d'oisiveté : il a suggéré que ces comportements prédisposent à l'hystérie. Toutefois, selon lui, la douleur est plus sévère que dans les autres maladies et il propose un traitement à base d'opium.

Le médecin allemand Daniel Schrön, est à l'origine de la première description détaillée des lésions histologiques causées par l'endométriose. Il a fourni des diagnostics différentiels avec la syphilis et autres maladies sexuelles de l'époque. C'est également le premier à évoquer l'hypothèse du reflux menstruel : selon lui, la stagnation du sang menstruel donne lieu à des lésions et une inflammation. Pour lui le seul remède est la chirurgie. Il émet l'hypothèse que l'hystérie pourrait être héréditaire.

Le médecin hollandais Frederik Ruysch a observé du sang dans le péritoine lors de l'autopsie d'une femme décédée de cause inconnue. Ce sang en provenance des trompes de Fallope avait reflué dans le péritoine et provoqué des lésions. Il a proposé sa propre théorie du reflux, selon lui ce sont les malformations congénitales de l'utérus qui entraîne une stagnation, un reflux de sang menstruel, des douleurs, de la fièvre, des maux d'estomac et des pertes de consciences.

2.5 XIIIe siècle

L'hystérie est diagnostiquée comme étant de la nymphomanie ou fureur utérine, c'est considéré comme une preuve de dépravation morale de la femme. Deux figures emblématiques de l'époque, Marie-Antoinette et Pauline Bonaparte, seront accusées de nymphomanie. La première à cause des troubles gynécologiques dont elle a souffert pendant une grande partie de sa vie et la seconde suite à une consultation chez son médecin pour des douleurs pelviennes.

L'écossais Arthur Duff a produit en 1769 une description très précise de la symptomatologie évocatrice de l'endométriose : des douleurs violentes, des nausées, des vomissements, une strangulation de l'utérus, des contractions utérines, des convulsions, un mal de dos, des troubles vésicaux ou intestinaux. Selon lui les menstruations sont à l'origine des symptômes.

2.6 XIXe siècle

Les études des troubles gynécologiques sont limitées par rapport aux autres disciplines médicales. Toutefois au XIXe siècle, la médecine et la chirurgie gynécologique connaît de grands bouleversements. En 1809, Ephraim McDowell réalise la première ovariectomie et en 1815, Konrad Langenbeck réalise la première hystérectomie.

En 1860, le pathologiste autrichien Karl von Rokitansky est le premier à observer au microscope ce qu'on appelle aujourd'hui l'adénomyose: il observe des glandes de l'endomètre et du stroma dans des tumeurs de l'utérus, il qualifie sa découverte de cystosarcomes adénoïdes utérins.

En 1893 et 1896, Friedrich Von Recklinghausen a publié deux traités sur l'adénomyome qu'il divise en deux catégories : ceux situés à la périphérie de l'utérus et ceux qui sont à l'intérieur de l'utérus. D'une certaine façon cette classification représente la première tentative pour distinguer ce que nous appelons aujourd'hui l'endométriose externe et l'adénomyose. Il publie sa théorie pathogénique des résidus embryonnaires.

En 1899, WW Russel est le premier à suggérer que le kyste ovarien hémorragique, considéré jusqu'alors comme une condition distincte de l'adénomyome (qui désignait l'endométriose et l'adénomyose), puisse avoir une origine endométriosique. Il est le premier à mentionner un ovaire contenant de la muqueuse utérine.

Quelques années après, Thomas Cullen s'oppose à la théorie des résidus embryonnaires. Selon lui les lésions retrouvées sur la paroi de l'utérus ont une origine endométriale. Il observe que l'hystérie est liée à une abondance de sang dans l'utérus lors des menstruations, et que les ovaires sont particulièrement douloureux et donc impliqués dans l'hystérie.

Thomas Cullen est le premier à réaliser une description systématique de ce que l'on appelle aujourd'hui l'adénomyose, dans un livre publié en 1909. Il y décrit de façon claire la muqueuse utérine, le mécanisme d'invasion du myomètre par la muqueuse utérine ainsi que l'épaississement du myomètre.

En 1925, Frankl crée le nom d'adénomyose utérine pour désigner l'invasion du myomètre par l'endomètre. L'adénomyose est reconnue comme une pathologie distincte de l'endométriose : dans l'adénomyome les glandes naissent dans le myomètre et sont indépendantes alors que dans l'endométriose il y a des connections avec l'endomètre.

Entre 1921 et 1927, John Sampson a écrit plusieurs articles décrivant sa théorie de menstruation rétrograde (qui est dans la continuité de la théorie du reflux de Schron et Ruysch) qui explique la présence de tissu endométrial en situation ectopique. Il établit un lien entre les kystes ovariens hémorragiques et les autres lésions d'endométriose connues, jusqu'alors ces deux entités étaient considérés comme distinctes. En effet il montre que lorsque les kystes perforants hémorragiques de l'ovaire se rompent, une partie du tissu de type endométrial qui tapisse la paroi du kyste peut être transporté avec le contenu du kyste dans la cavité péritonéale entraînant la formation d'adénomes de type endométrial. C'est dans son article de 1927, qu'il propose le terme d'endométriose.

A la fin des années 1930, des cas d'endométriose des poumons, du colon, du rectum, de la vessie, des ganglions lymphatiques, du col de l'utérus et des ligaments ronds sont découverts. Dans les années 1940, la recherche sur l'endométriose s'intensifie, de nombreux essais cliniques sont publiés, la chirurgie conservatrice fait débat, l'intérêt pour la laparoscopie diagnostique est grandissant. Les années 1950 connaissent une grande avancée dans la médecine de la reproduction puisque John Rock et George Pinkus mettent au point le premier contraceptif hormonal en 1957. Les premières patientes à l'avoir testé sont celles atteintes d'endométriose.

III- Les théories pathogéniques

La physiopathologie de l'endométriose reste à ce jour mal connue. De nombreuses théories ont été proposées, toutefois, prise individuellement, aucune d'elle n'explique les différentes formes de la maladie. Puisque chez certaines femmes, plusieurs formes de la maladie coexistent, alors il est possible que plusieurs mécanismes interviennent. Une autre hypothèse serait que les différentes formes de l'endométriose ne correspondent pas une seule et unique maladie, mais bien à des pathologies différentes avec leur physiopathologie propre.

3.1 Théorie de l'implantation par reflux menstruel

(6,7)

La théorie du reflux menstruel est actuellement la théorie la plus communément admise pour expliquer l'endométriose, elle a été proposée par Sampson en 1927. Elle repose sur le phénomène physiologique de reflux menstruel et sur la capacité du tissu endométrial à rester viable pour s'implanter en dehors de la cavité utérine. La grande majorité des femmes (90%) présente un reflux, une partie de leurs menstruations remontent dans les trompes vers la cavité péritonéale. C'est ce que l'on appelle une menstruation rétrograde. Normalement, le système immunitaire péritonéal permet d'éliminer les cellules endométriales refluees qui se retrouvent en situation ectopique. Mais chez les femmes endométriosiques, on observe un défaut de dégradation de ces cellules par les tissus envahis soit par dysfonctionnement du système d'épuration soit par son engorgement (reflux menstruel excessif), ce qui conduit à l'implantation du tissu endométrial reflué dans la cavité péritonéale.

L'implantation se fait en trois phases : la survie des cellules endométriales, l'adhésion au péritoine et l'invasion du mésothélium.

- La survie des cellules endométriales : on observe, chez les femmes endométriosiques, une diminution des phénomènes d'apoptose des cellules endométriales en fin de cycle secondairement à l'augmentation de l'expression endométriale du gène anti-apoptotique Bcl-2 ainsi qu'une augmentation de la fréquence des mutations génomiques activatrices dans les cellules endométriales eutopiques des femmes endométriosiques, induisant un avantage de survie.
- L'adhésion : Le reflux rétrograde menstruel fragilise le mésothélium (membrane en deux couches qui recouvre et protège la plupart des organes – le péritoine est le nom du mésothélium qui recouvre les organes abdominaux) et sa fonction de barrière protectrice, il est responsable de lésions locales permettant aux fragments de tissu endométrial refluees d'adhérer.
- L'invasion : Après l'adhésion des cellules endométriales au mésothélium, une phase d'invasion des tissus péritonéaux survient, favorisée par une surexpression de métalloprotéases matricielles (MMP) par les macrophages activés. Elles sont responsables de la dégradation des composants de la matrice extracellulaire et du remodelage du tissu endométrial reflué et des tissus colonisés. La régulation des MMP et de leurs inhibiteurs (*TIMP = tissue inhibitors of metalloproteinases*) se fait via les cytokines (TNF- α), les facteurs de croissance et les hormones stéroïdiennes.

Normalement, en période menstruelle, les MMP sont surexprimés, alors qu'en phase lutéale, l'expression endométriale des MMP est inhibée par la progestérone. Mais chez les femmes atteintes d'endométriose, il y a une résistance à la progestérone ce qui modifie la cyclicité de l'expression des MMP. Au niveau de l'endomètre eutopique et ectopique, l'expression de MMP-1 et MMP-9 sont augmentées de façon continue tandis que celle de TIMP-3 est diminuée. On peut aussi constater une diminution de la concentration de TIMP dans le liquide péritonéal des femmes endométriosiques. Les cellules endométriales qui ont reflué et qui sont parvenues à envahir le mésothélium vont proliférer et engendrer une angiogenèse pérennisant leur survie.

Cette théorie de l'implantation par reflux menstruel est illustrée par la figure 7 ci-après.

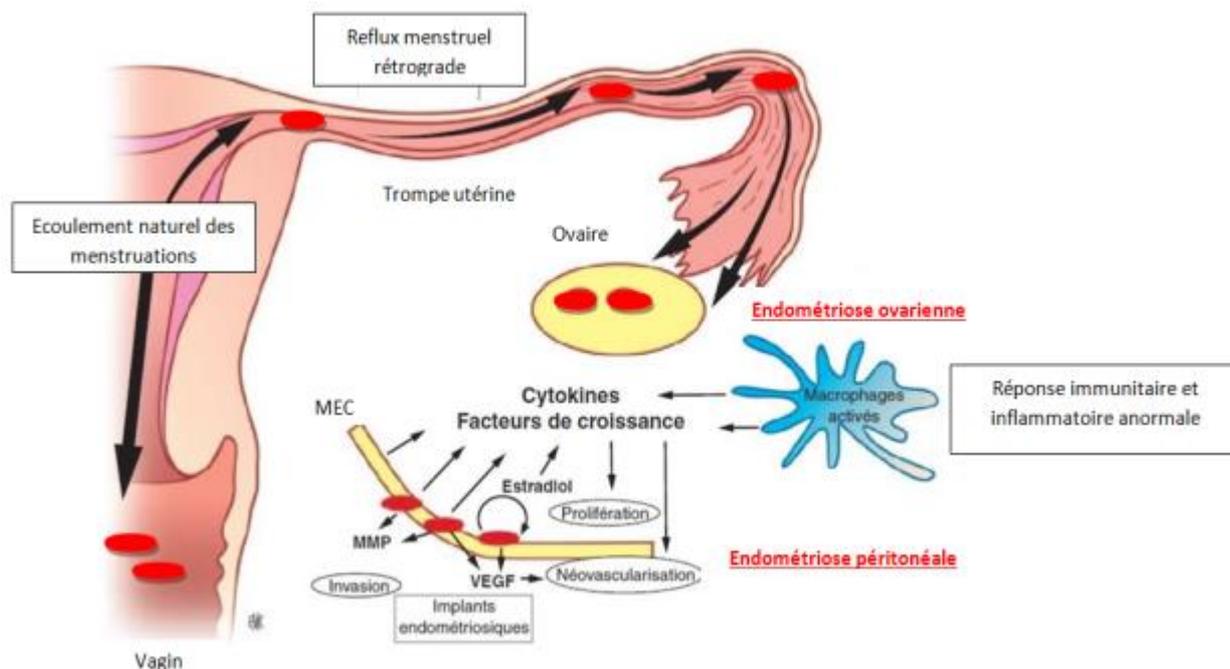


Figure 7: Schéma modifié de la théorie pathogénique de l'implantation par reflux menstruel de Sampson. (10)

De nombreux arguments cliniques et expérimentaux soutiennent cette théorie. Tout d'abord l'endométriose est plus fréquente chez les patientes présentant une malformation gynécologique notamment du col utérin, empêchant l'écoulement correct du sang menstruel et favorisant son reflux. Ensuite l'endométriose est principalement localisée au niveau des tissus proches de l'extrémité des trompes utérines, soit les tissus ou le sang reflué passe en priorité, ainsi que dans les parties déclives du bassin. Cette théorie explique également la répartition asymétrique des lésions qui prédominent dans le compartiment postérieur du pelvis (90% des lésions profondes) contre seulement 10% des lésions dans le compartiment antérieur du pelvis soit la vessie. Elle explique également que les lésions sont majoritairement dans la partie gauche du pelvis (70% des lésions du pelvis).

La théorie du reflux est également la plus suivie car les facteurs favorisant le reflux menstruel (en amplitude ou en fréquence) sont les mêmes que ceux augmentant le risque de la maladie endométriosique (ménarche précoce, cycles menstruels courts, ménorragies).

Cette théorie fait l'objet de certaines controverses :

- Elle explique la localisation abdominopelvienne des lésions mais pas les atteintes extrapéritonéales de l'endométriose.
- En laparoscopie, on observe un reflux de sang menstruel chez 90% des femmes quand seulement 10% à 15% de la population féminine développe une endométriose, ce qui sous-entend que d'autres mécanismes interviennent.
- Elle n'explique pas non plus les cas d'endométriose chez les jeunes filles en situation de pré-ménarche. D'où l'hypothèse que la physiopathologie de l'endométriose chez l'adolescente est différente de celle de la femme adulte, et la naissance de la théorie du reflux menstruel néonatal.

3.2 Théorie du reflux menstruel néonatal

(11-13)

Cette théorie est illustrée sur la figure 8.

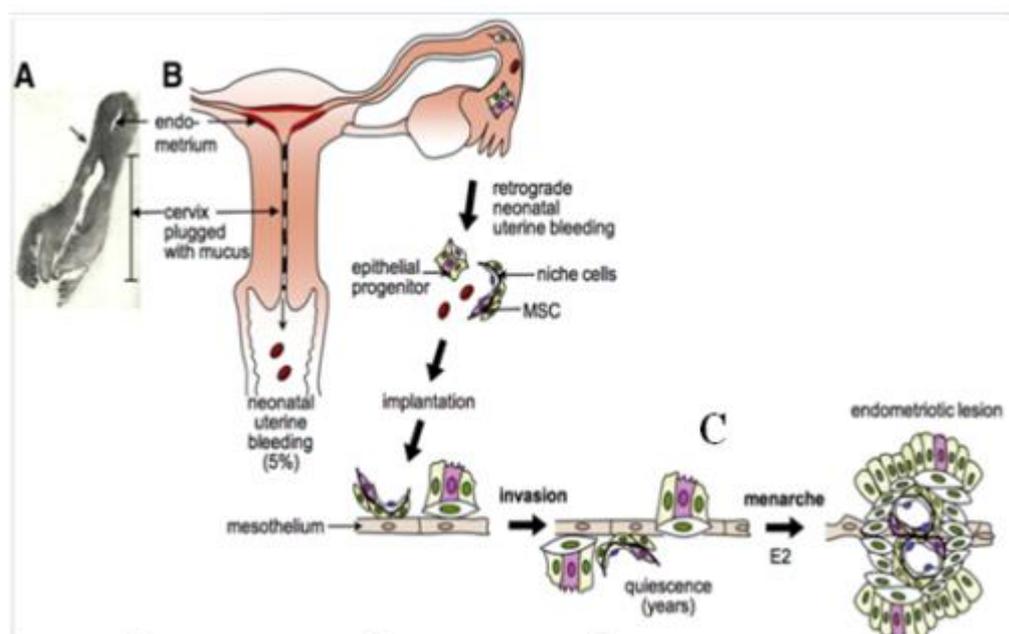


Figure 8: La théorie du reflux menstruel néonatal. (11)

Lors d'une grossesse, les taux de progestérone circulant dans le liquide amniotique sont très élevés et dépassent les concentrations de la circulation maternelle. Dans 95% des cas, l'endomètre fœtal puis néonatal est résistant à la progestérone maternelle, donc nous n'observons pas de saignement utérin et donc par conséquent, pas de reflux menstruel néonatal.

Dans 5% des cas, il y a une sensibilité de l'endomètre fœtal puis néonatal à la progestérone responsable à la naissance d'un sevrage hormonal, suivie d'une décidualisation de l'endomètre néonatal et de saignements utérins néonataux. Chez 5% des nouveau-nés, il y a un saignement visible entre le 3^e et le 5^e jour après la naissance (figure 8 B). On parle également de menstruations néonatales.

Dans 25 à 60% des cas, le saignement n'est pas extériorisé donc il pourrait être à l'origine d'un reflux menstruel néonatal. Selon cette théorie, les cellules souches et les cellules différenciées de l'endomètre néonatal, adhèrent au mésothélium péritonéal en une heure et s'implantent en dix-huit heures avant d'entrer en dormance pendant une dizaine d'années (figure 8C). La ménarche et l'apparition de l'activité ovarienne (sécrétion d'œstrogènes) suffirait à activer ces cellules ectopiques et l'angiogenèse, déclenchant ainsi la maladie.

Certaines observations viennent étayer cette théorie : nous savons qu'au cours des trois derniers mois de la vie fœtale, il y a une croissance importante du vagin et du col de l'utérus qui est alors 2 à 2,5 fois plus long que le corps de l'utérus. De plus le col utérin est obstrué par un excès de mucus (figure 8 A). Donc l'anatomie de l'appareil génital néonatal et l'obstruction fonctionnelle du col sont considérés comme des facteurs favorisant les menstruations rétrogrades néonatales plutôt que leur écoulement vaginal. Ainsi on peut supposer que les menstruations néonatales ne sont pas représentatives de la quantité d'endomètre décidualisé.

Les menstruations néonatales seraient la conséquence d'une détresse fœtale car elles surviennent plus volontiers en situation de prééclampsie, chez les nouveau-nés prématurés avec un faible poids à la naissance et quand il y a une allo-immunisation foeto-maternelle.

Cette théorie est dans la continuité de celle de Sampson, elle suggère que les saignements utérins néonataux sont un facteur de risque d'endométriose précoce à l'adolescence. Elle est validée par le fait que le risque d'endométriose chez l'adolescente augmente de manière significative avec la présence d'anomalies obstructives du col utérin.

3.3 Théorie des résidus embryonnaires

Cette théorie a été développée par Von Recklinghausen en 1895 et Russel en 1899.(6)

Un rappel embryologique est nécessaire pour comprendre cette théorie. L'embryon, au stade indifférencié, possède des voies génitales doubles représentées par les canaux de Müller et les canaux de Wolff. Vers la 7^e – 8^e semaine de gestation, il y a la différenciation.

Chez l'embryon XY, les cellules de Leyding produisent de la testostérone et les cellules de Sertoli produisent l'AMH (hormone de régression müllerienne). On a une disparition des canaux de Müller, tandis que les canaux de Wolff se développent et se différencient sous l'effet de la testostérone. Les canaux de Wolff donneront naissance aux voies génitales internes masculines : canal déférent, vésicule séminale, épидидyme et canal éjaculateur.

Chez l'embryon XX, il n'y a pas de synthèse d'AMH d'où la régression des canaux de Wolff et la persistance des canaux de Müller qui vont se différencier et migrer vers le sinus urogénital pour donner naissance aux voies génitales internes féminines : trompes utérines, utérus, col utérin et les deux tiers supérieurs du vagin.

Selon la théorie des résidus embryonnaires, l'endométriose serait causée par des défauts de l'organogenèse, plus précisément, des défauts de différenciation et de migration des canaux de Müller entraînant ainsi une dispersion des cellules endométriales, parfois en situation ectopique : on parle de Müllerianose.

En 2009, des chercheurs ont mené une étude visant à valider cette théorie. Pour cela, ils ont analysé l'anatomie des organes pelviens de trente-six fœtus humains, de sexe féminin et d'âge gestationnel variable, prélevés à l'autopsie. L'objectif de cette étude était le suivant : si une anomalie de l'organogenèse est responsable de l'endométriose, alors il serait possible de retrouver du tissu endométrial en situation ectopique chez les fœtus féminin selon la même fréquence que l'endométriose dans la population générale. (14)

Des coupes histologiques des organes pelviens ont été réalisées. Une étude immunohistochimique a été réalisée, les chercheurs ont choisi le récepteur aux œstrogènes et le récepteur CA125, deux marqueurs reconnus de l'épithélium de l'appareil reproducteur féminin. Chez quatre fœtus sur trente-six (11% des fœtus), les chercheurs ont mis en évidence des structures ressemblant à l'endomètre primitif et exprimant à la fois le récepteur CA125 et le récepteur aux œstrogènes, en dehors de la cavité utérine. Ces structures étaient localisées dans cinq sites différents : le septum recto-vaginal, à proximité de cul-de-sac de Douglas, la paroi de l'utérus, le tube rectal au niveau du muscularis propria et le tissu mésenchymal à proximité de la paroi postérieure de l'utérus. Il est intéressant de souligner que ce sont les mêmes sites que chez les femmes atteintes d'endométriose. Nous pouvons alors conclure que ces structures sont apparentées à du tissu endométrial différencié, mal positionné en dehors de la cavité utérine au cours des premières étapes de l'organogenèse. On peut supposer que cet endomètre ectopique reste au repos jusqu'à la puberté, puis les stimuli hormonaux provoqueraient sa régénération et donc l'apparition des symptômes de la maladie.(14)

Selon cette étude, 11% des fœtus féminins possèdent du tissu endométrial ectopique, alors qu'on estime que l'endométriose touche 5 à 10% des femmes dans la population générale. Cette étude suggère donc un lien entre anomalies embryonnaires de l'organogenèse et l'apparition de la maladie à l'âge adulte, même si la taille de l'échantillon n'est pas assez importante pour en tirer des conclusions définitives. (14)

3.4 Théorie métaplasique

(6)

La métaplasie est le processus de transformation d'un tissu différencié en un autre tissu différencié qui se retrouve donc en situation ectopique. Le concept de métaplasie cœlomique a été introduit par Iwanoff en 1898 et Meyer en 1919. Cette théorie est basée sur le fait que les canaux mullériens, le péritoine pelvien et l'épithélium ovarien dérivent tous de l'épithélium cœlomique embryonnaire. Ainsi, le péritoine pourrait contenir des cellules indifférenciées capables de se différencier en cellules endométriales. Cette théorie explique les rares cas d'endométriose masculine, d'endométriose chez les jeunes filles pré-pubères et les cas d'endométriose extrapéritonéale.

Il existe également la théorie métaplasique par induction, qui est une extension de la théorie métaplasique cœlomique. Elle est proposée en 1955 par Levander et Normann. La métaplasie des cellules péritonéales en cellules endométriales fonctionnelles serait la conséquence de la production de facteurs biochimiques, immunologiques, inflammatoires et hormonaux par l'endomètre eutopique.

3.5 Théorie des métastases bénignes

La dissémination par voies lymphatique ou hémotogène de tissu endométrial voit le jour en 1924, Halban se base sur deux constatations : il existe une communication lymphatique entre les organes du pelvis et nous pouvons retrouver des lésions d'endométriose dans les ganglions lymphatiques. Elle pourrait expliquer les lésions extrapéritonéales d'endométriose. (6)

IV- Mécanismes physiopathologiques

Les théories pathogéniques expliquent la présence de tissu endométrial en situation ectopique. Mais des facteurs interviennent pour pérenniser et développer les implants endométriosiques, ce sont les mécanismes physiopathologiques.

4.1 Les facteurs hormonaux

a) Surproduction d'œstrogènes au niveau des implants endométriosiques

(5,6,15–17)

L'endométriose est une maladie œstrogène-dépendante. Localement, de nombreuses études ont montré que chez les femmes malades, la concentration en œstrogène est très élevée dans les implants endométriosiques. C'est en premier lieu lié à l'expression aberrante des enzymes impliquées dans le métabolisme des œstrogènes :

- Des études ont montré que l'enzyme StAR est fortement exprimée aux niveaux des protéines et de l'ARNm dans l'endométriose péritonéale et les cellules stromales endométriosiques, par rapport à l'endomètre normal. Ainsi, l'expression aberrante de StAR dans les cellules stromales endométriosiques joue probablement un rôle essentiel dans le développement de l'endométriose
- L'aromatase, n'est pour rappel, pas exprimée dans le tissu endométrial sain. Chez les femmes souffrant d'endométriose et / ou d'adénomyose, l'endomètre exprime de façon anormale l'aromatase (l'expression est beaucoup plus importante dans l'endomètre ectopique notamment dans les endométriomes que dans l'endomètre eutopique). L'aromatase est responsable de la surproduction locale d'œstrogènes.
- Dans les tissus endométriosiques, l'expression et l'activité enzymatique de la 17 β - HSD1 sont augmentées par rapport à celles de l'endomètre sain, favorisant également l'état d'hyperestrogénie.
- Au contraire, l'expression de la 17 β - HSD2, qui inactive l'E2 en E1, est diminuée dans l'endomètre eutopique et ectopique. La 17 β - HSD2 étant activée par la progestérone, il semble que dans l'endométriose il y est un défaut de l'action anti-œstrogénique de la progestérone, ce qui favorise un état d'hyperestrogénie.

b) Perturbation du ratio entre les récepteurs aux œstrogènes alpha et bêta

(5,6,15)

Les effets d'E2 sont médiés par les récepteurs aux œstrogènes α (ER - α) et β (ER - β), codés par des gènes distincts situés sur différents chromosomes. Ces deux types de récepteurs sont exprimés dans l'endomètre eutopique, toutefois l'expression d'ER - α , y est significativement plus élevée. L'activité principale de l'ER - α est de favoriser la prolifération cellulaire, c'est le médiateur le plus important de l'activité oestrogénique dans l'endomètre. ER- β joue un rôle antiprolifératif en inhibant ER- α .

Dans l'endomètre ectopique des femmes endométriosiques, l'expression de l'ER - β est paradoxalement augmentée et celle d'ER - α est atténuée. Les mécanismes de l'atténuation de l'ER - α et de l'augmentation de l'ER - β restent flous, de nombreuses hypothèses ont été émises, notamment une hypométhylation du promoteur ER - β qui pourrait être associée à une régulation positive du niveau de protéine ainsi qu'une méthylation aberrante de l'ADN de l'ER - α qui contribuerait à son expression altérée. Il est possible que l'ER - β régule à la baisse l'expression de l'ER - α dans les cellules endométriales ectopiques. Cela indique que l'ER - β joue un rôle essentiel dans le développement de l'endométriose notamment dans la prolifération ectopique, la survie et l'activité inflammatoire des tissus endométriosiques.

c) Lien entre œstrogènes et inflammation

(6,15,16)

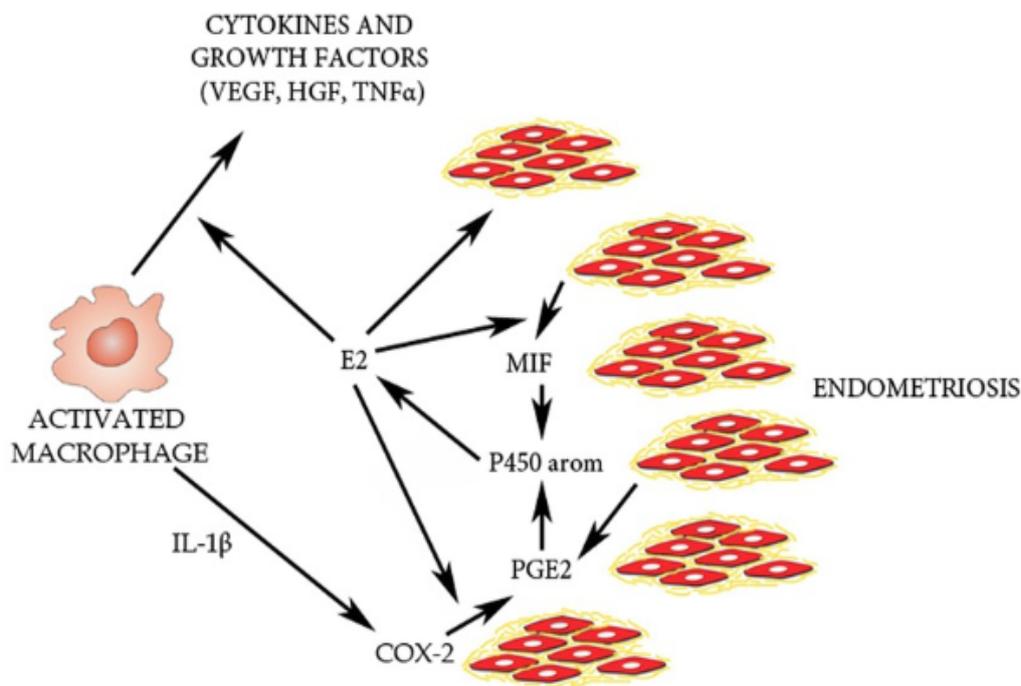


Figure 9: Les facteurs de régulation de l'aromatase.(15)

Les macrophages expriment des récepteurs aux œstrogènes, donc E2 peut activer les macrophages qui sécrètent des cytokines et des facteurs de croissance ce qui contribue au développement et à la persistance de l'endométriose.

En plus d'agir directement sur les cellules inflammatoires du liquide péritonéal, E2 peut également agir sur les cellules endométriales ectopiques pour réguler positivement l'expression de MIF (macrophage migration inhibitory factor) après liaison et activation à l'ER - β . MIF va à son tour favoriser l'expression de l'aromatase : c'est la boucle de rétroaction positive entre E2 et MIF.

L'enzyme cyclooxygénase (COX) catalyse la conversion de l'acide arachidomique en prostaglandine G₂, qui est ensuite convertie en prostaglandine E₂ (PGE₂) par l'enzyme PGE₂ synthase. Le gène COX - 2 est un gène inductible, régulé positivement par E₂, augmentant ainsi la production de PGE₂. Par conséquent, dans les lésions endométriosiques, la COX - 2 est régulée à la hausse par rapport à l'endomètre normal, d'où une production accrue de PGE₂ qui se trouve être le plus puissant inducteur de l'expression de l'aromatase. Il y a donc une boucle de rétroaction positive entre la production d'E₂ et de prostaglandines en faveur d'une production continue d'œstradiol dans l'endométriose.

L'IL - 1 β , produite par les macrophages du liquide péritonéal chez les femmes malades, induit l'expression de COX - 2 dans les cellules endométriales eutopiques et ectopiques; cette voie augmente encore les niveaux d'E₂ dans le tissu endométriosique.

En ce qui concerne un autre lien entre l'inflammation et la production d'E₂, E₂ régule la synthèse et la sécrétion d'un puissant facteur chimiotactique et activateur des monocytes / macrophages (protéine chimiotactique monocyttaire - 1, MCP - 1) dans les cellules de l'endomètre des femmes atteintes d'endométriose.

d) Phénomène de résistance à la progestérone

(17)

L'hypothèse selon laquelle il y a une résistance à la progestérone dans l'endométriose a été posée après que deux faits aient été constatés. Tout d'abord l'expression de la 17 β - HSD₂, responsable de la catalyse de l'œstradiol en œstrone et activée par la progestérone, est diminuée dans les cellules endométriales ectopiques. Ensuite, le traitement à la progestérone n'induit pas la conversion de l'œstradiol en œstrone dans le tissu ectopique.

Les effets de la progestérone se font via les récepteurs à la progestérone PRA et PRB. Des études ont confirmé une réduction de l'expression de PRA et PRB tout au long du cycle menstruel, dans les tissus ectopiques mais le mécanisme par lequel cette réduction se produit est inconnu. A l'heure actuelle, aucune mutation du gène PR ou des gènes qui régulent son expression n'a été démontrée.

Dans l'endométriose, la résistance à la progestérone confère au tissu endométrial ectopique la capacité de rester viable à travers des cycles menstruels successifs.

4.2 Facteurs inflammatoires

(18)

Les implants endométriosiques ectopiques sécrètent de grandes quantités de molécules pro-inflammatoires ce qui entretient un milieu inflammatoire local et systémique qui pérennisent les lésions.

Cet environnement pro-inflammatoire est responsable d'une surexpression et d'une suractivation du facteur transcriptionnel NF- κ B dans les tissus endométriosiques ectopiques et les macrophages péritonéaux. En retour il régule positivement les facteurs pro-inflammatoires ainsi que les chimioattractants, les molécules d'adhésion et les facteurs angiogéniques.

L'IL-1 β , la cytokine inflammatoire la plus étudiée dans la physiopathologie de l'endométriose, est impliquée dans l'activation de COX2, qui augmente les niveaux de prostaglandine E2 contribuant à l'activation de l'aromatase. Elle contribue également au recrutement des macrophages et à la neuroangiogenèse.

L'IL-6 favorise une diminution de la différenciation et de l'activité cytolytique des cellules NK ce qui a pour conséquence la survie des cellules endométriosiques. Elle participe également à la stimulation de l'expression de l'aromatase donc à l'hyperoestrogénie.

L'IL-8 joue un rôle dans la prolifération des cellules stromales des endométriomes ovariens et sa concentration est corrélée positivement à la gravité de la maladie.

L'IFN- γ participe à l'augmentation de la résistance des cellules endométriales à l'apoptose et à la stimulation de l'expression des molécules d'adhésion cellulaire pour permettre l'établissement des lésions endométriosiques.

Le TNF- α est considéré comme un facteur essentiel dans la pathogenèse de l'endométriose, il favorise la production des prostaglandines par les cellules endométriales eutopiques et ectopiques en induisant une surexpression de COX2 par activation de NF- κ B.

Les prostaglandines sont également produites en grandes quantités. Le PGF2 α contribue à la dysménorrhée par ses propriétés vasoconstrictives et sa capacité à induire des contractions utérines tandis que PGE2 peut induire directement la douleur. Dans l'endométriose, il existe une rétroaction positive entre les médiateurs de l'inflammation et E2. E2 stimule l'activation de COX2 qui augmente la production de PGE2. La production de PGE2 entraîne la surexpression de l'aromatase, augmentant ainsi les niveaux d'E2.

L'IL-17 stimule la production de cytokines pro-angiogéniques, telles que l'IL-8 ou l'IL-1 β , elle a été trouvée à des concentrations significativement plus élevées dans le liquide péritonéal des patientes ayant une endométriose légère que celles atteintes d'endométriose modérée à sévère ou saines. Par conséquent, l'IL-17 pourrait jouer un rôle important dans les phases initiales de l'endométriose en favorisant l'angiogenèse, ce qui permet la survie, l'implantation et la prolifération du tissu endométrial ectopique. Elle contribue également au maintien d'un environnement pro-inflammatoire dans la cavité péritonéale nécessaire à l'établissement et à la préservation des lésions d'endométriose.

4.3 Facteurs immunitaires

(5,18)

Le système immunitaire est un système qui protège l'organisme des agressions extérieures et des éléments internes incontrôlables. L'altération du système immunitaire chez les femmes endométriosiques a un rôle dans le développement de la maladie. Le système immunitaire péritonéal est un réseau complexe de différents types cellulaires (principalement des macrophages et des lymphocytes) et des molécules qu'ils sécrètent (facteurs de croissance, cytokines).

a) Les macrophages

Les macrophages sont la première ligne de défense du système immunitaire péritonéal, en éliminant les agents pathogènes par phagocytose. La fonction phagocytaire repose sur la sécrétion et l'activation de MMP qui dégradent la matrice extracellulaire des cellules phagocytées. Ensuite les macrophages expriment à leur surface les récepteurs scavengers (CD36) pour favoriser la capture puis la dégradation des débris cellulaires. Il a été observé qu'ils sont significativement plus nombreux chez les patientes atteintes d'endométriose. Ainsi pourquoi les cellules endométriales qui refluent dans la cavité péritonéale ne sont pas éliminées par ce processus ? Les macrophages péritonéaux dans l'endométriose, surexpriment COX 2 et sécrètent des niveaux de prostaglandines plus élevés que les femmes saines. Ce qui a pour conséquence une expression et une activité enzymatique réduite des MMP ainsi qu'une inhibition de l'expression de CD36 dans les macrophages des patientes, ce qui altère leur activité phagocytaire. De plus ils produisent davantage de cytokines et de facteurs de croissance, favorisant même la croissance des lésions endométriosiques.

b) Les mastocytes

Un nombre élevé de mastocytes dégranulés est retrouvé dans les lésions endométriosiques, mais pas dans l'endomètre eutopique et le péritoine sain. De plus, l'infiltration des mastocytes est principalement observée à la périphérie des terminaisons nerveuses, suggérant un rôle dans la douleur pelvienne chronique de la maladie.

c) Les polynucléaires neutrophiles

Dans l'endométriose, une infiltration accrue de polynucléaires neutrophiles a été observée dans le liquide péritonéal des patientes par rapport à celle des femmes saines. Les macrophages et les mastocytes jouent un rôle clé dans leur recrutement.

d) Les lymphocytes T

Habituellement, il existe un équilibre entre les populations de cellules T CD4 + auxiliaires (qui produisent des cytokines) ou régulatrices (qui agissent comme des cellules anti-inflammatoires) et les cellules T CD8 + effectrices ou cytotoxiques (qui éliminent les cellules

qui menacent l'intégrité de l'hôte). Cependant, chez les femmes endométriosiques, les niveaux élevés d'E2 et la réponse réduite à la progestérone entraîne une diminution des cellules T effectrices dans le liquide péritonéal et les lésions endométriosiques tandis que les lymphocytes T auxiliaires sont augmentés. Les conséquences sont une sécrétion élevée de cytokines inflammatoires, une diminution de la surveillance immunitaire et une survie des cellules endométriosiques ectopiques.

Les cellules T auxiliaires CD4 + peuvent être classées en: Th1, Th2, Th9, Th17 et Th22. Il semble que le profil Th1 soit prédominant lors d'une endométriose minimale à légère, tandis que le profil Th2 est plus important à des stades sévères.

Le pourcentage de cellules de profil TH17 et l'IL-17 dans le liquide péritonéal des patientes atteintes d'endométriose de stade III / IV s'est avéré significativement plus élevé que dans le liquide péritonéal des patientes de stade I / II.

Les cellules T régulatrices pourraient jouer un rôle dans l'infertilité et la douleur pelvienne.

e) Les lymphocytes B

Le rôle des lymphocytes B n'est pas clairement élucidé. Ils pourraient produire des auto-anticorps anti-endomètre et être responsable de l'incapacité du système immunitaire péritonéal à éliminer les implants endométriosiques ectopiques.

f) Les cellules NK

Les cellules NK (Natural Killer) ont pour fonction principale la protection contre les infections et le développement tumoral grâce à leurs capacités cytolytiques et immunomodulatrices. Elles détruisent d'autres cellules en sécrétant des granules lytiques contenant des granzymes, de la perforine, des cytotoxines ou des cytokines. Dans le liquide péritonéal et le sang périphérique des patientes, leur cytotoxicité contre les cellules est réduite. Par conséquent, elles ne parviennent pas à éliminer les fragments endométriaux des débris menstruels dans les sites ectopiques. La réduction de l'activité cytotoxique est liée aux niveaux réduits de granzyme B et de perforine et semble être corrélée à la gravité de la maladie, ce qui en fait un marqueur potentiel et un outil de diagnostic de l'endométriose.

En plus d'un défaut d'activité, les concentrations de cellules NK sont réduites à la fois dans le liquide péritonéal et dans le sang périphérique des patientes atteintes d'endométriose. Plus précisément, les cellules NK matures sont significativement diminuées, tandis que les cellules NK immatures augmentent, ce qui suggère que la pathogenèse de l'endométriose est associée à une différenciation anormale des cellules NK.

V- Symptomatologie

5.1 Les signes cliniques

(19,20)

Les principaux symptômes évocateurs de l'endométriose sont l'asthénie, les dysménorrhées, les douleurs pelviennes chroniques, les dyspareunies profondes, les signes fonctionnels digestifs et urinaires et enfin l'infertilité.

Le caractère cyclique de la symptomatologie avec apparition ou accentuation de la douleur pendant les menstruations est un signe pathognomonique de l'endométriose.

a) Les dysménorrhées

Les dysménorrhées sont des douleurs observées pendant les règles, souvent de type colique ou sous forme de contractions utérines. Elles ne sont pas spécifiques de l'endométriose puisqu'elles touchent 90% de la population féminine. Mais elles sont plus fréquentes et plus sévères chez les femmes endométriosiques : il existe une relation croissante entre l'intensité des dysménorrhées et la probabilité de diagnostic de la maladie. Les dysménorrhées ne sont pas spécifiques d'une localisation particulière de l'endométriose. Toutefois, il semble exister un lien entre la fréquence et l'intensité des dysménorrhées et le degré d'infiltration du septum recto-vaginal par du tissu endométrial ectopique.

b) Les dyspareunies profondes

La dyspareunie est la douleur ressentie par la patiente lors des rapports sexuels. Elle touche environ 50% de la population féminine. Elle est évocatrice de l'endométriose si elle est profonde c'est-à-dire si la douleur est due au traumatisme direct des lésions au fond du vagin pendant le rapport sexuel. La dyspareunie profonde survient quand il y a des atteintes des ligaments utéro-sacrés, du cul-de-sac de Douglas et de la cloison recto-vaginale.

La douleur varie en fonction de la position utilisée. Elle peut être reproduite pendant l'examen gynécologique : la patiente ressent une douleur inhabituellement intense à la palpation du cul-de-sac vaginal postérieur.

c) Les signes fonctionnels digestifs

Les signes cliniques digestifs les plus courants sont : une alternance de diarrhées / constipation, une pesanteur pelvienne et des difficultés d'exonération à recrudescence cataméniale. Des douleurs rectales de type ténésme, irradiation anale ou douleurs à la défécation, des rectorragies minimales et des signes d'occlusion intestinale (ballonnements, arrêts des selles et des gazs) sont également retrouvés. Ces symptômes sont relativement typiques lors d'une endométriose profonde intestinale et / ou colorectale mais ils peuvent également être la conséquence de l'inflammation liée à des lésions d'endométriose superficielle à proximité du rectum. (21)

d) Les signes fonctionnels urinaires

(22)

Les signes cliniques urinaires de l'endométriose sont la conséquence d'une part de la présence de tissu endométriosique au niveau de l'appareil urinaire et d'autre part des lésions nerveuses du système autonome par infiltration endométriosique ou secondairement aux traumatismes chirurgicaux lors de la résection de ces lésions. Elles sont fréquentes au niveau de la vessie (84% des cas) et des uretères (64% des cas), principalement l'uretère gauche dans sa partie distale, et ne touchent que rarement les reins.

Les atteintes vésicales entraînent des dysuries, des douleurs mictionnelles et post-mictionnelles, une urgenterie, une pollakiurie, des cystites récidivantes sans germes concomitantes aux menstruations et des hématuries. L'hématurie est inconstante mais si elle est présente, c'est un signe pathognomonique.

Les atteintes urétérales sont habituellement asymptomatiques mais peuvent être responsables d'hématuries, de douleurs lombaires chroniques et de douleurs de type colique néphrétique, conséquences de l'obstruction des uretères.

5.2 La douleur dans l'endométriose

a) Données générales sur la douleur dans l'endométriose

Dix pour cent des femmes atteintes d'endométriose n'ont pas de douleurs.

Il n'y a pas de lien absolu entre l'étendue et la profondeur des lésions avec la douleur ressentie par la patiente, et ce quelque soit le type de lésions d'endométriose. Il est possible qu'une femme avec une endométriose péritonéale profonde et des atteintes viscérales n'ait pas de symptomatologie douloureuse. (19,23)

Il est communément accepté que la grossesse, caractérisée par un climat progestatif dominant, est associée à une amélioration de la symptomatologie douloureuse, mais aucune étude ne le prouve. L'intensité des dysménorrhées s'améliore significativement avec le temps chez les multipares. De plus les douleurs cessent généralement à la ménopause, soit à la suite de la chute des concentrations en œstrogènes.(19)

La douleur dans l'endométriose est de trois types: (23)

- Nociceptive : douleur résultant d'une lésion du tissu non neural. Elle est due à l'activation de nocicepteurs du système nerveux périphérique (SNP)
- Inflammatoire : douleur liée aux implants endométriosiques qui provoquent une inflammation locale irritant les terminaisons nerveuses qui produisent des médiateurs de l'inflammation
- Neuropathique : douleur causée par une lésion du système nerveux somatosensoriel

La douleur dans l'endométriose a une temporalité particulière. On a tout d'abord une douleur pelvienne chronique, des exacerbations de ces douleurs pendant le cycle menstruel et des

douleurs fonctionnelles liées à la miction (douleurs mictionnelles), à la défécation (dyschésies) et aux rapports sexuels (dyspareunies). (23)

b) Mécanismes expliquant les douleurs dans l'endométriose

(23) La douleur pelvienne dans l'endométriose peut être expliquée par deux phénomènes :

- Un dérèglement du système nerveux central et périphérique (SNC/ SNP) aboutissant à ce qu'on appelle une sensibilisation centrale et périphérique c'est à dire à une augmentation de la réactivité des neurones nociceptifs et donc une perception exacerbée des messages douloureux et une douleur pelvienne chronique.
- Des poussées inflammatoires locales autour des implants endométriosiques lors des menstruations causant à priori les exacerbations des douleurs.

Dans cette partie nous verrons la dysrégulation du SNC et du SNP.

La dysrégulation du SNP

- L'innervation directe des lésions

Le liquide péritonéal des femmes endométriosiques présente des concentrations plus importantes en facteurs de croissance comme le VEGF (facteur de croissance de l'endothélium), le NGF (facteur de croissance nerveuse), le BDNF (facteur neurotrophique dérivé du cerveau) par rapport aux femmes saines. (23) La concentration en NGF est d'ailleurs proportionnelle à l'intensité des douleurs. (24)

On observe donc une neurogenèse et une angiogenèse autour des lésions d'endométriose qui s'entourent de fibres nerveuses sympathiques et sensorielles et de vaisseaux sanguins responsables de la survie des implants endométriosiques. (23,25)

Il a été démontré que les dysménorrhées sont plus fortes quand les lésions sont innervées. Il existe d'ailleurs une corrélation positive entre le nombre de fibres nerveuses et l'intensité des dysménorrhées et des douleurs pelviennes chroniques ressenties par la patiente, sauf pour les endométriomes. (23,24)

Il y a une répartition particulière des fibres nerveuses autour des lésions : une perte de fibres nerveuses sympathiques à proximité des lésions et une présence accrue dans les zones non affectées du péritoine ainsi qu'une augmentation locale des fibres nerveuses sensorielles par rapport aux témoins sains. Cela contribue au maintien d'un milieu pro-inflammatoire autour des lésions. (23,24)

Les fibres sensorielles qui innervent les lésions sont positives pour le CGPR (le peptide lié au gène de la calcitonine) ce qui indique qu'elles possèdent des nocicepteurs des fibres nerveuses de type C capables de répondre à des stimuli nocifs périphériques et donc de générer des douleurs. (25)

- La modification du liquide péritonéal (25)

Le liquide péritonéal des femmes endométriosiques est un milieu riche en facteurs de croissance, en substances algésiques et en médiateurs de l'inflammation (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-6, IL-10, RANTE, prostaglandines) qui vont pouvoir activer les nocicepteurs. Leur activation prolongée ou répétée entraîne un abaissement de leur seuil d'activation, c'est la sensibilisation périphérique.

Une fois activés, les nocirécepteurs sécrètent des neuropeptides comme la substance P et le CGPR qui induisent une vasodilatation, une augmentation de la perméabilité vésiculaire locale, une activation des cellules immunitaires conduisant à une inflammation neurogène qui augmente encore l'excitabilité des nocirécepteurs.

L'activation continue des nocicepteurs entraîne un afflux important d'informations nociceptives nocives au niveau de la racine dorsale de la moelle épinière (ME) puis au cerveau. Ce processus induit des modifications fonctionnelles de la ME et une sensibilisation centrale.

La dysrégulation du SNC:

- La sensibilisation centrale

La sensibilisation centrale a été définie par Woolf en 2011 comme une amplification de la signalisation neuronale dans le SNC qui provoque une hypersensibilité à la douleur (26). La sensibilisation centrale se manifeste par : (23–25)

- Une hyperalgésie : les femmes dysménorrhéiques sont plus sensibles aux stimuli thermiques nocifs c'est-à-dire qu'elles ressentent une douleur anormalement amplifiée.
- Une allodynie : une douleur à un stimuli non douloureux.
- Des douleurs référées c'est-à-dire perçues en dehors de la zone de stimulation nocive.

Deux phénomènes expliquent la sensibilisation centrale : la convergence viscérosomatique et le reflexe viscérosomatique. Les fibres afférentes viscérales ne représentent que 2 à 7% des l'ensemble des fibres afférentes qui traversent les ganglions de la racine dorsale de la ME. Ainsi presque tous les neurones de la colonne vertébrale reçoivent à la fois une entrée viscérale et une entrée somatosensorielle (muscle ou peau). C'est ce qu'on appelle la convergence viscérosomatique. C'est pourquoi dans l'endométriose, les patientes ressentent des douleurs qui irradient dans les structures somatiques (notamment les muscles) qui sont innervées par le même segment de la colonne vertébrale que les implants endométriosiques, induisant une sensibilisation d'une multitude de zones de la ME avec des zones étendues d'allodynie, d'hyperalgésie et de douleurs référées. De plus, les fibres afférentes viscérales se terminent sur plusieurs segments de la colonne vertébrale au-dessus du niveau d'entrée du segment : la douleur peut donc être ressentie à distance de l'organe affecté, la localisation précise des informations sensorielles n'est pas possible. (25)

Les fibres nerveuses provenant des nocicepteurs viscéraux et somatiques convergent vers les interneurons de la ME et activent les motoneurons innervant les muscles squelettiques. Une stimulation continue des nocicepteurs peut induire une augmentation du tonus musculaire, des spasmes et un dysfonctionnement du plancher pelvien. C'est le réflexe viscérosomatique. C'est propice à la formation et à l'activation de « points de déclenchement myofaciaux » qui sont de petits nodules durs, palpables et hyper-irritables situés sur les muscles squelettiques. Une fois constitués, ils génèrent des douleurs pelviennes myofaciales auto-entretenues sans entrée nocive périphérique. Les douleurs persistent donc malgré les traitements qui suppriment les lésions. (25)

- Les modifications structurelles et fonctionnelles du cerveau

Chez les femmes dysménorrhéiques, le métabolisme cérébral (lors de la menstruation) est modifié et des modifications volumétriques de certaines régions du cerveau ont pu être mises en évidence. Il semblerait qu'une augmentation de volume d'une région du cerveau reflète une augmentation de son activité et qu'au contraire, une réduction de volume peut-être la conséquence d'épisodes douloureux répétés ayant un effet neurotoxique, d'une neurodégénérescence due à une inactivité des neurones ou encore d'un effet neurotoxique des médicaments administrés pour soulager la douleur. (24)

Les femmes avec des douleurs pelviennes chroniques (avec ou sans endométriose) présentent une réduction de volume de zones spécifiques du cerveau impliquées dans le traitement de la douleur soit le thalamus, l'insula et le putamen par rapport aux femmes qui n'ont pas de douleurs. Donc à priori la modification volumétrique n'est pas la conséquence de l'endométriose mais plutôt celle de la douleur. (23,24)

Les femmes endométriosiques sans douleurs pelviennes présentent une augmentation de volume de la substance grise périaqueducule qui a un rôle important dans l'inhibition de la douleur descendante. Il est donc probable que ces femmes aient toujours des stimuli nociceptifs périphériques induits par les implants endométriosiques ectopiques mais leur système d'inhibition de la douleur ascendante est tellement performant, qu'elles ne ressentent pas de douleurs. (23,24)

Les femmes endométriosiques ont une concentration en neurotransmetteurs excitateurs plus importantes dans l'insula antérieure que les femmes saines. (23,24)

On a une augmentation de la connectivité au repos de l'insula antérieure avec le cortex pré-frontal médial, région qui module la douleur. (24)

- Le dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien (HPA)

L'endométriose a des impacts négatifs sur la santé physique, la vie affective, personnelle et sexuelle, c'est une source de stress psychologique. Les patientes rapportent une baisse de leur qualité de vie, des niveaux de stress et d'anxiété élevés ainsi que des symptômes dépressifs. (27)

Une étude de 2015 menée par Quiflones et al a démontré que les femmes endométriosiques présentaient des niveaux d'anxiété de « trait » plus élevés que les femmes témoins mais pas d'anxiété « d'état ». C'est-à-dire que le stress est davantage un aspect général de la personnalité qu'une réponse à une situation spécifique. L'anxiété en tant qu'état est une prédisposition à ressentir de l'anxiété. Ainsi l'endométriose prédisposerait la femme à être anxieuse de manière continue et chronique. Les chercheurs supposent que c'est la conséquence de la douleur chronique et de l'anticipation du stress que celle-ci peut engendrer. Il a été établi une corrélation positive entre l'intensité de la douleur et l'anxiété de « trait » ainsi qu'une corrélation négative entre l'anxiété de « trait » et les taux de cortisol salivaire. (27)

Or, il a été démontré qu'environ 20 à 25% des personnes souffrant de pathologies liées au stress présentent une dysrégulation de l'axe HPA se traduisant par un hypocortisolisme que l'on suppose être une réponse à une période d'hypercortisolisme et de libération accrue de glucocorticoïdes. (26)

Les femmes souffrant de dysménorrhées ont de faible taux de cortisol sérique par rapport aux femmes qui n'ont pas de douleurs, des niveaux de stress rapportés plus élevés. Il a été mis en évidence une corrélation négative entre le taux de cortisol sérique et la durée des symptômes douloureux. De plus, les niveaux de cortisol salivaire sont significativement diminués chez les femmes souffrant d'endométriose par rapport aux témoins, tout en présentant une variation diurne normale. (27)

La douleur chronique dans l'endométriose est assimilable à un facteur de stress répété qui entraîne un dysfonctionnement de l'axe HPA, système central de la réponse au stress. (26)

La douleur aiguë active le système limbique qui active à son tour le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus qui va libérer le CRF (facteur de libération corticotropine) dans les veines hypophysaires. L'hypophyse est activée à son tour et libère dans la circulation sanguine l'ACTH (l'hormone corticotrope) qui va activer les surrénales. La cortico-surrénale libère alors du cortisol qui a un effet analgésique. (24,26)

Quand la douleur cesse, le cortisol se fixe sur les récepteurs aux glucocorticoïdes au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse, c'est la boucle de rétroaction négative. (26)

Lors de douleurs chroniques, le cortisol est présent en trop grande quantité, il exerce alors un rétro-contrôle négatif sur l'axe HPA entraînant une chute du taux de cortisol sérique. S'en suit alors une modification durable des voies de signalisations intracellulaires affectant notamment les systèmes d'adaptations de l'organisme au stress, favorisant des réponses inflammatoires prolongées susceptible d'avoir une incidence sur la symptomatologie de l'endométriose. Il semble que l'hypocortisolisme entraîne une suppression de l'analgésie endogène associée au stress et donc d'une exacerbation des douleurs. (24,27)

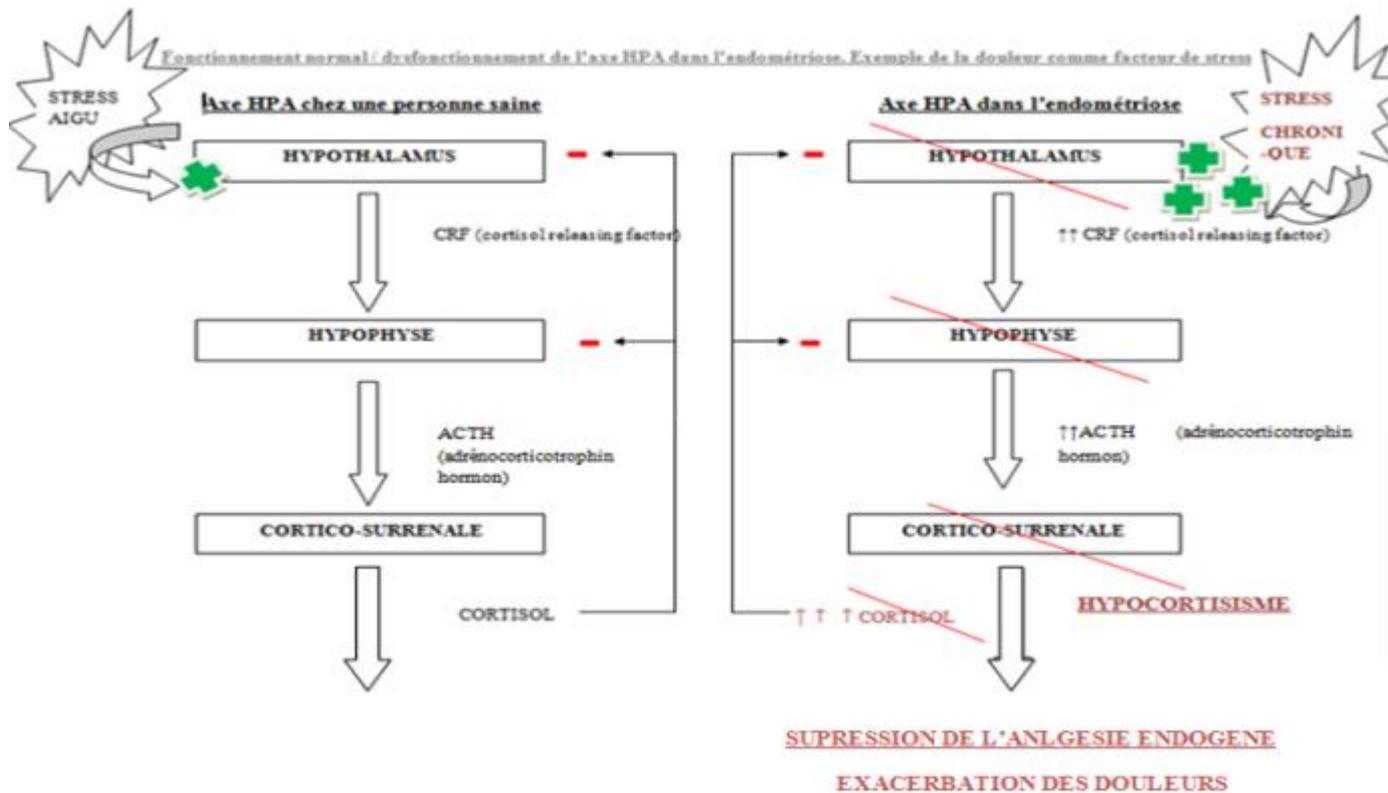


Figure 10: Schéma représentant le fonctionnement normal / dysfonctionnement de l'axe HPA dans l'endométriose. Exemple de la douleur comme facteur de stress.

5.3 Endométriose et cancer de l'ovaire

a) Incidence

L'association entre l'endométriose et le cancer de l'ovaire est connue depuis longtemps. Les données actuelles sont insuffisantes pour déterminer avec certitude si cette association reflète une relation de cause à effet ou bien le partage des mêmes facteurs de risques. La néoplasie est une complication de l'endométriose se produisant dans 0,5 à 1% des cas. (28)

Le risque de développer un cancer de l'ovaire pour une femme endométriosique est estimé entre 1,5 et 2% selon les études contre 1% dans la population générale féminine. (29)

Une étude rétrospective sur dix ans publiée en 1997 par Brinton et al supposait déjà que les femmes atteintes d'endométriose avaient deux fois plus de risques de développer un cancer de l'ovaire. (30)

Un médecin japonais a suivi pendant 12,8 ans en moyenne une cohorte de 6398 femmes ayant un endométriome. Il a publié un article en 2007, dans lequel il démontre que le risque de développer un cancer de l'ovaire chez une femme endométriosique croît avec l'âge, notamment après la ménopause. Il a estimé que le risque de développer une tumeur ovarienne pour les patientes ménopausées était trois fois plus important. Il a également montré que le risque augmentait parallèlement à la taille du kyste. (29)

Une étude rétrospective menée au Canada, publiée en 2010, avec un suivi sur dix ans des patientes atteintes d'endométriose et / ou de cancers de l'ovaire, a montré que la maladie était un facteur de risque significatif de cancer de l'ovaire (risque multiplié par 1,6) et anticipait son apparition de 5,5 ans (l'âge au moment du diagnostic était alors de 48 ans au lieu de 55 ans). Cette différence d'âge au moment du diagnostic peut s'expliquer par le fait que les femmes endométriosiques bénéficient d'un meilleur suivi médical. Toutefois, nous ne pouvons exclure l'hypothèse d'un développement précoce du cancer ovarien. (30)

Une étude cas-témoins sur une population de plus de 20000 femmes, publiée dans le Lancet Oncology en 2012, estimait que les femmes endométriosiques avaient un risque 1,46 fois plus important de développer une tumeur maligne de l'ovaire. (29)

b) Le cancer ovarien associé à l'endométriose

Les néoplasmes associés à l'endométriose (EAN) se forment dans la couche externe de l'ovaire pour former ce que l'on appelle les carcinomes épithéliaux de l'ovaire, majoritairement de stade 1 (c'est-à-dire limité aux ovaires). (28,29) Les EAN les plus courants sont les carcinomes ovariens endométrioïdes, les carcinomes à cellules claires et les carcinomes séreux de bas grades. (28,30,31)

c) L'endométriose atypique

Toute forme d'endomètre en situation ectopique ne doit pas être considérée comme étant une lésion pré-néoplasique. C'est l'endométriose atypique qui est la véritable lésion pré-néoplasique. (29)

(28) L'endométriose atypique est un terme appliqué à deux processus survenant tout deux dans l'ovaire :

- Le premier correspond à des lésions prolifératives architecturalement complexes et cytologiquement atypiques qui ressemblent à une néoplasie intra-épithéliale apparaissant dans l'endomètre. Ces lésions peuvent coexister avec des carcinomes ovariens endométrioïdes.
- Le second processus correspond à des altérations de l'épithélium de la muqueuse des kystes endométriosiques, caractérisées par divers degrés de stratification et de désorganisation cellulaires, d'inflammation et d'atypie cytologique.

La plupart de ces lésions sont cliniquement bénignes, mais certaines présentent des altérations moléculaires similaires à celles observées dans les EAN. Ainsi, il existe une continuité anatomique entre l'endométriose atypique et un néoplasme ovarien. (28)

L'existence de zones d'hyperplasie et d'atypie cytonucléaires, caractéristique de l'endométriose atypique est observée dans 36% des carcinomes endométrioïdes, 22,6% des carcinomes à cellules claires, 61,8% des formes kystiques des carcinomes à cellules claires mais dans seulement 1,7 à 3% des endométrioses bénins. (29)

d) Carcinogénèse

Selon la théorie des menstruations rétrogrades, l'endométriiose se développe à partir du tissu endométrial reflué. On peut qu'il est également à l'origine des EAN : les carcinomes endométrioides et à cellules claires pourraient provenir de la transformation maligne du tissu endométrial reflué via les trompes de Fallope et déposé à la surface de l'ovaire. Des données épidémiologiques viennent étayer cette hypothèse : l'effet protecteur de la ligature des trompes est observé sur les tumeurs endométrioides et à cellules claires. (29,30,32)

La transformation maligne peut être hormono-dépendante, résultant d'une exposition excessive aux œstrogènes ce qui aboutit à la formation des carcinomes endométrioides. (29) Ou alors elle peut résulter d'un stress oxydatif excessif et chronique, conséquence d'une inflammation et d'une concentration élevée en fer dans les lésions endométriosiques, ce qui conduit alors à la formation de carcinomes à cellules claires. (30)

De plus en plus d'études suggèrent que les cancers de l'ovaire puissent avoir une origine extra-ovarienne et impliquer secondairement l'ovaire. En effet, il semble que les tumeurs ovariennes séreuses résultent de l'implantation, à la surface de l'ovaire, de cellules épithéliales tubaires, saines ou non, refluées lors des menstruations. Des études plus poussées des trompes de Fallope ont mises en évidence la présence de carcinomes intraépithéliaux des trompes séreuses dans la fimbriae. Ainsi, le carcinome ovarien séreux aurait pour origine l'implantation à la surface de l'ovaire puis la métaplasie de cellules provenant d'un carcinome des trompes. Dans 70% des cas de carcinomes séreux ovariens et péritonéaux de haut grade sporadiques, des atteintes des trompes ont été mises en évidence. (32)

L'endomètre eutopique des femmes endométriosiques présente des anomalies moléculaires notamment l'activation des voies oncogènes. Ces modifications permettent à priori l'implantation, la survie et l'invasion du tissu endométrial à la surface de l'ovaire et du tissu péritonéal. L'environnement ovarien exercerait chez ces femmes un effet spécifique sur l'endomètre ectopique, lui conférant un risque de transformation maligne. (29,30,32)

e) Mécanismes de lutte contre la carcinogénèse

(29)

Selon les données de l'étude de Pearce, publiée dans le Lancet Oncology en 2012, les femmes ayant un antécédent d'endométriiose ont 98,5% de chance de ne pas développer de cancer de l'ovaire. Ainsi il existe des mécanismes permettant de lutter contre la carcinogénèse :

- Dans l'endométriiose, il y a une régulation très stricte du cycle cellulaire, à l'inverse de ce que l'on observe dans les cellules cancéreuses. Quasiment tous les gènes impliqués dans la progression au sein des différentes phases du cycle cellulaire sont réprimés notamment les cyclines.
- On observe également une régulation des gènes HOX qui ont un rôle dans la survenue du cancer de l'ovaire. Dans l'endométriiose, les quatre clusters de gènes HOX sont significativement dérégulés. On observe notamment une répression des gènes HOX-A

et une surexpression des gènes HOX-C, ce qui est l'opposé de ce qui est décrit dans les cellules cancéreuses.

- La méthylation des télomères dans l'endométriose permet d'éviter leur raccourcissement et les réarrangements chromosomiques, phénomènes courants dans les cancers.

Les mécanismes de carcinogénèse et les mécanismes protecteurs sont représentés sur la figure 11.

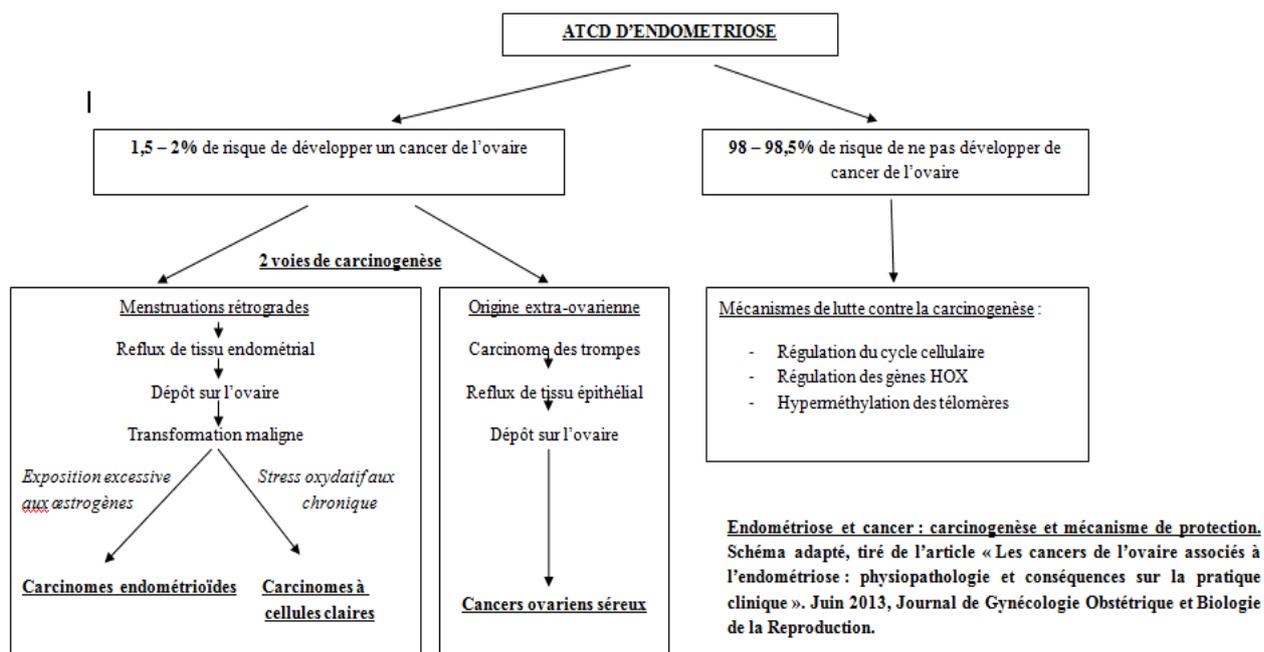


Figure 11: Schéma adapté représentant les mécanismes de carcinogénèse et les mécanismes protecteurs.(29)

5.4 Endométriose et infertilité

a) Incidence et généralités

Il semble que 35 à 50% des patientes atteintes d'endométriose souffrent d'infertilité tandis que 25 à 50% des femmes stériles souffrent d'endométriose. (33,34)

Le taux de fécondité mensuel chez les couples en bonne santé est de 15 à 20%. Quand la femme est atteinte d'endométriose, ce taux chute, il est de 2 à 10%. Ces femmes ont une probabilité significativement plus faible de concevoir chaque mois. (33,34)

Chez les femmes atteintes d'endométriose légère, environ 50% pourront concevoir sans traitement alors que seulement 25% des femmes atteintes d'une forme modérée de la maladie concevront spontanément. En cas de forme grave de la maladie, peu de conceptions spontanées se produiront. (35)

Même s'il semble y avoir une corrélation positive entre l'étendue de la maladie, la taille des lésions et le degré de fertilité spontanée réduite dans l'endométriose, la pathogénèse de l'infertilité dans l'endométriose demeure inconnue. (33,35)

Les lésions péritonéales superficielles sont plus étroitement associées à l'infertilité que l'endométriose ovarienne et l'endométriose profonde infiltrante. (35)

b) Physiopathologie

Les causes possibles d'une baisse de la fertilité chez les femmes atteintes d'endométriose sont nombreuses et mal connues: (33–36)

- Les adhérences et la fibrose modifient l'anatomie pelvienne, entraînent un dyspéristaltisme utéro-tubaire (contractions musculaires désordonnées) et perturbent la motilité des gamètes avant la fécondation puis des embryons après la fécondation ainsi que l'implantation.
- Les endométriomes peuvent contribuer à l'infertilité de ces patientes. S'ils sont volumineux, ils diminuent la réserve ovocytaire et l'ovulation.
- L'inflammation péritonéale chronique :
 - Le liquide péritonéal a des concentrations élevées en IL - 6, or cette cytokine peut inhiber la motilité des spermatozoïdes.
 - Les médiateurs inflammatoires du liquide péritonéal peuvent causer des dommages de l'ADN du sperme.
 - Le stress oxydatif, les prostaglandines et les cytokines peuvent modifier les interactions ovocytes-spermatozoïdes, entraver l'implantation et le développement de l'embryon.
- Une folliculogenèse perturbée : un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien peut contribuer à l'infertilité chez les patientes présentant une phase folliculaire prolongée, de faibles taux sériques d'estradiol et une réduction de la concentration maximale en hormone lutéinisante. Un dysfonctionnement hypophysaire dans l'endométriose prédirait une folliculogenèse perturbée, une qualité ovocytaire réduite et / ou une réceptivité endométriale réduite.
- Un follicule lutéinisé non rompu : Les femmes atteintes d'endométriose ont une prévalence plus élevée du syndrome du follicule non rompu lutéinisé (LUF) c'est-à-dire qu'il ne libère pas l'ovule. De plus, les AINS, prescrits pour la dysménorrhée, inhibent la COX, ce qui entraîne une faible production de prostaglandines dans les ovaires, une inhibition des métalloprotéinases matricielles et une inhibition de la rupture folliculaire.
- Une résistance à la progestérone : l'augmentation de l'expression de l'aromatase P450 combinée à une expression réduite des récepteurs à la progestérone donnent naissance à un milieu oestrogénique accru. Les conséquences sont une altération de la transition de l'endomètre d'un stade prolifératif à un stade sécrétoire et l'échec de l'implantation de l'embryon.

- La présence d'anomalies immunologiques: des niveaux sériques élevés d'anticorps anti - endométriaux ont été détectés, leur liaison à des antigènes endométriaux peut entraîner l'échec de l'implantation.
- Une mauvaise qualité des spermatozoïdes : Le liquide péritonéal des patientes ne modifie pas la viabilité des spermatozoïdes mais il a un effet délétère sur leur qualité et leur fonctionnalité, notamment lors de la phase de capacitation (ensemble des modifications membranaires et intracellulaires des spermatozoïdes dans les voies génitales féminines permettant la fixation à la zone pellucide de l'ovocyte nécessaire à la fécondation). On observe tout d'abord, une diminution de la phosphorylation des protéines tyrosines des spermatozoïdes engendrant des altérations importantes de la motilité des spermatozoïdes, et une relocalisation des sucres à la surface des spermatozoïdes empêchant la liaison à l'ovocyte.
- Une mauvaise qualité des ovocytes : Une étude sur le don d'ovocytes a révélé que les patientes recevant des ovocytes de donneuses atteintes d'endométriose ont des taux d'implantation et de grossesse plus faibles (le statut de la receveuse n'influence pas le résultat du traitement). Le don d'ovules sains aux patientes atteintes d'endométriose produit le même taux d'implantation et de grossesse que les témoins. Cela suggère qu'un potentiel de fertilité réduit chez les femmes atteintes d'endométriose peut être le résultat d'une mauvaise qualité des ovocytes plutôt que d'un endomètre défectueux.

VI- Histologie

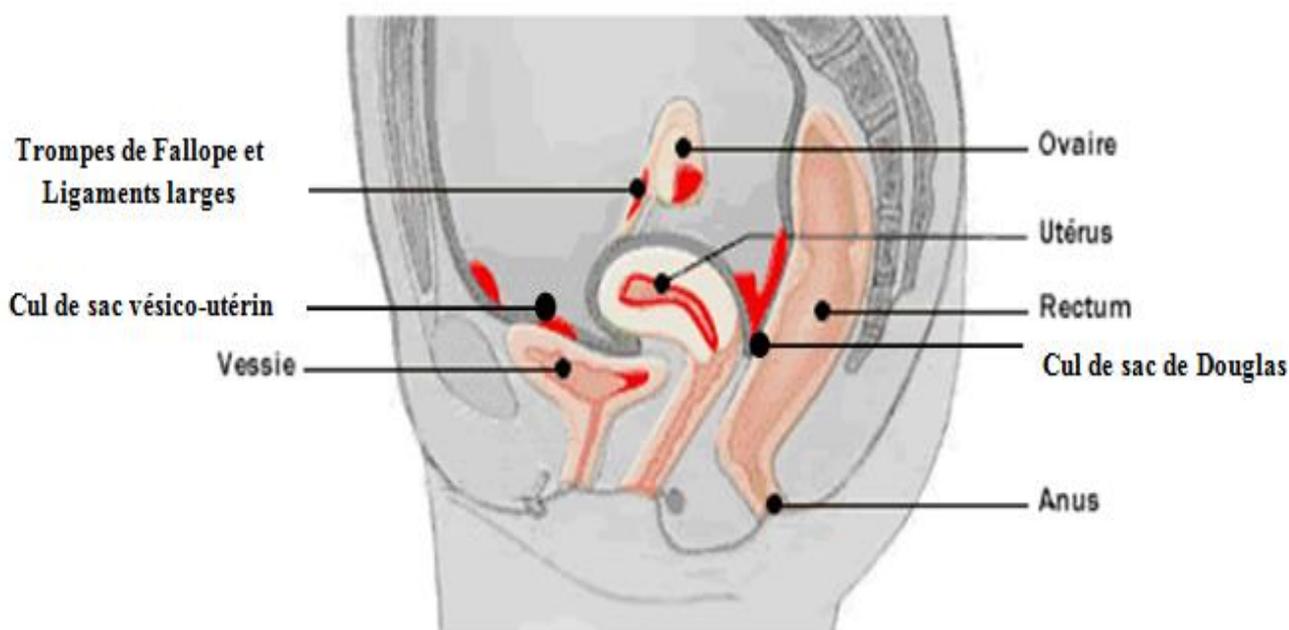


Figure 12: Schéma modifié des localisations les plus fréquentes de l'endométriose.(37)

6.1 Endométriose intra-péritonéale

L'endométriose superficielle désigne la présence de lésions à la surface du péritoine c'est-à-dire principalement au niveau du cul-de-sac de Douglas ou cul-de-sac vaginal postérieur (repli de péritoine entre l'utérus et le rectum) et des ligaments larges qui forment une large cloison transversale reliant l'utérus et les trompes aux parois latérales du pelvis. Des lésions peuvent également se former au niveau du cul-de-sac vésico-utérin, du dôme vésical et du dôme utérin.

La lésion péritonéale superficielle typique est dite en poudre brûlée ou en coup de feu, de couleur bleutée, noire ou marron foncé, en forme de rétraction ou de petit nodule kystique. (38)

Les lésions péritonéales atypiques ou subtiles sont des lésions rouges (pétéchiales, vésiculaires, polypoïdes, hémorragiques ou en flammèches), des vésicules claires, des plaques blanches, des cicatrices, des poches péritonéales ou des zones décolorées en jaune-brun. (38)

a) L'évolution des lésions péritonéales

Les lésions de l'endométriose précoce sont transparentes ou translucides, sans formation de vaisseaux sanguins autour de celles-ci. Ces lésions contiennent une sécrétion aqueuse, séreuse ou mucineuse et il n'y a pas de collecte de sang dans le stroma. Elles sont appelées lésions rouges non opaques ou transparentes / translucides. (39)

La croissance des lésions endométriosiques est permise par la mitogenèse et l'angiogenèse. La prolifération de microvaisseaux dans les lésions endométriosiques entraîne la transformation des lésions précoces en lésions rouges opaques qui ont un stroma rempli de sang. (39)

Avec le temps, l'hémoglobine est désoxygénée en méthémoglobine ou en hémosidérine et les lésions rouges opaques deviennent des lésions noires, le sang dans le stroma disparaît. (39)

Les lésions noires se transforment ensuite en lésions blanches en raison de la collecte de bilirubine ou de biliverdine et de l'accumulation de tissu fibreux. À ce stade, la glande devient progressivement plus petite et le stroma disparaît parfois en raison d'un dépôt de tissu fibreux. Les anciennes lésions disparaissent. (39,40)

L'évolution des lésions péritonéales est représentée sur la figure 13.

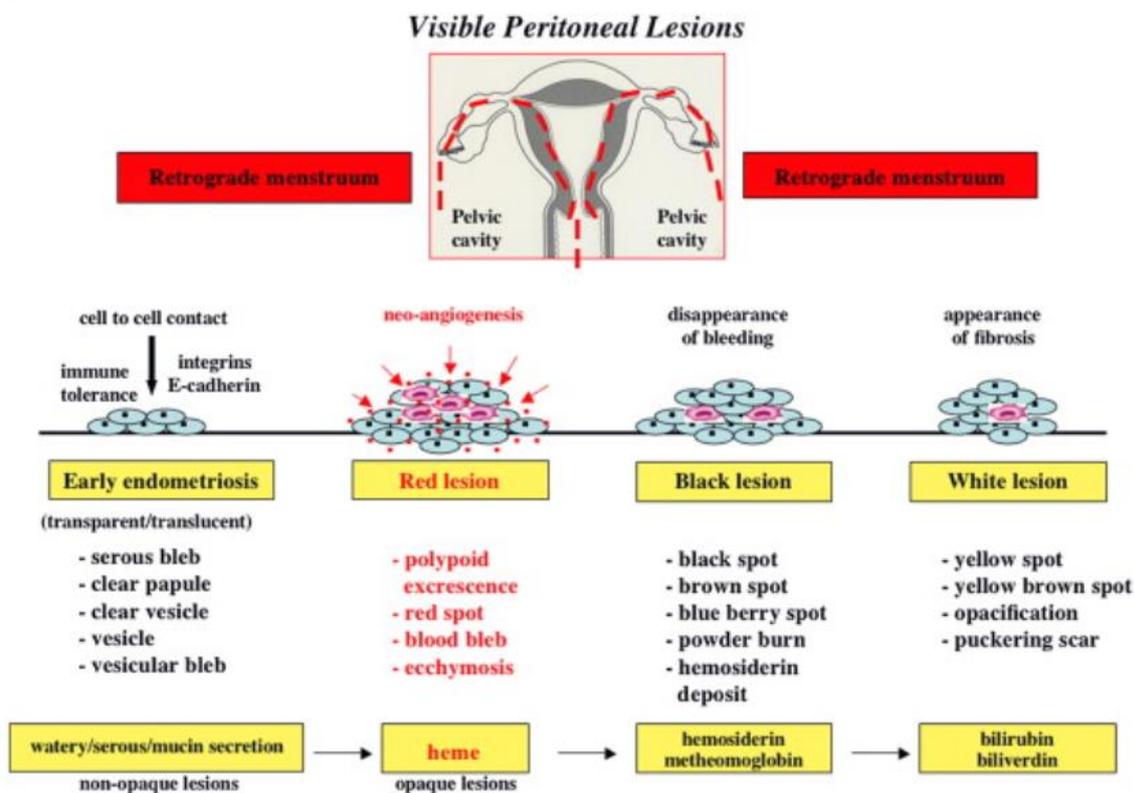


Figure 13: L'évolution des lésions endométriales intra-péritonéales. (39)

Les lésions d'endométriose péritonéale sont donc classées en fonction de leur couleur : (41)

- Les lésions rouges sont actives et représentent le stade initial de l'implantation de la lésion. Elles sont le plus souvent localisées dans les ligaments larges et utéro-sacrés. L'aspect laparoscopique est généralement une lésion superficielle présentant une coloration et une translucidité similaires à celles de la muqueuse endométriale. Les lésions rouges peuvent également être représentées par des zones d'hypervascularisation péritonéale et des pétéchies. Histologiquement, les lésions rouges présentent de nombreuses glandes endométriales actives et un stroma bien vascularisé similaire à l'endomètre eutopique.
- Les lésions noires représentent des formes inactives et régressives de la maladie. Elles résultent d'un saignement cyclique et de la rétention de pigment sanguin donnant une couleur sombre typique de la « poudre brûlée ». Elles se présentent macroscopiquement sous la forme de zones assombries et de glandes, stroma et débris intraluminaux avec des phénomènes dégénératifs.
- Les lésions blanches sont généralement plus épaisses. Elles se caractérisent visuellement par des opacifications, des adhérences et des défauts péritonéaux. Histologiquement, elles sont composées de structures glandulaires rétropéritonéales entourées d'un stroma cicatriciel avec un tissu fibreux ou conjonctif.

b) L'activité fonctionnelle des lésions

L'hypothèse communément admise est que les lésions actives / débutantes sont rouges et inflammatoires, et qu'au fur et à mesure des cycles menstruels et des saignements elles deviennent pigmentées (lésions dite « typiques ») avec une part de fibrose qui augmente progressivement jusqu'à devenir des lésions blanches fibreuses inactives. (38–42)

De nombreux marqueurs d'activité (l'infiltration tissulaire de cellules immunitaires, la densité de microvaisseaux, la production de cytokines et de facteurs de croissance, l'indice de prolifération cellulaire, la production de prostaglandines) sont significativement plus élevés dans les lésions rouges par rapport aux lésions noires et blanches, comme le montre la figure 14. (39)

De même, les lésions péritonéales rouges et le péritoine adjacent présentent une infiltration de macrophages plus importante, ce qui témoigne d'une réponse inflammatoire plus élevée dans l'endométriose précoce par rapport à l'endométriose avancée, liée à la stimulation de la croissance des lésions endométriosiques. (39)

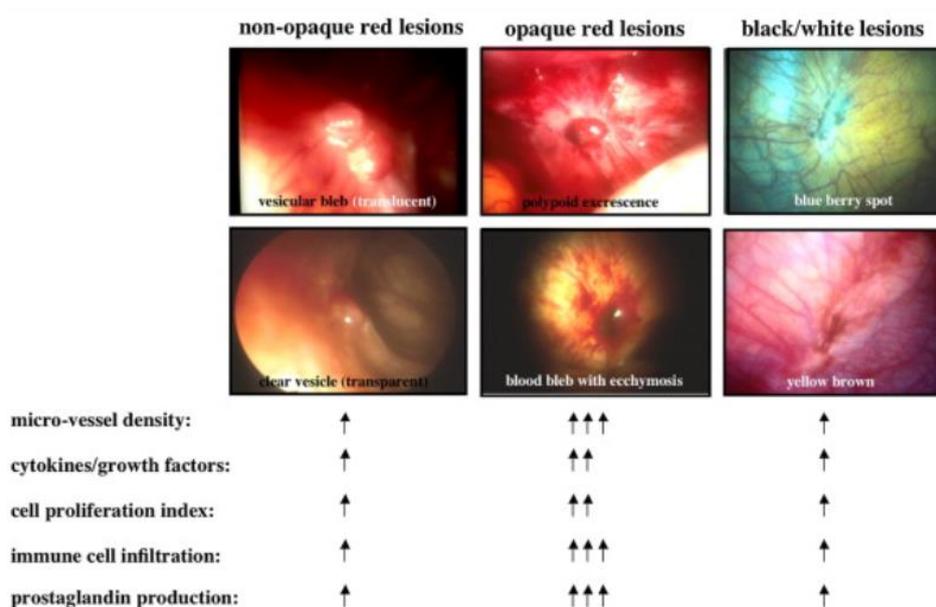


Figure 14: Comparaison de marqueurs d'activité des lésions dans le pelvis des femmes atteintes d'endométriose, détectées par laparoscopie.(39)

c) Expérience chez les babouins pour illustrer l'évolution des lésions endométriosiques T2

(43)

L'endométriose a été induite expérimentalement chez neuf babouins à olive (*Papio anubis*) adultes femelles à cycle normal par inoculation d'endomètre menstruel autologue au deuxième jour des règles pendant deux cycles menstruels consécutifs. L'endomètre menstruel a été déposé sur quatre sites: la poche de Douglas, le fond utérin, le cul-de-sac de Douglas et les ovaires pour imiter la menstruation rétrograde.

Des laparoscopies diagnostiques et des endométrectomies ont été réalisées pendant la fenêtre de la réceptivité utérine (jours 8 à 12 après l'ovulation), à 1, 3, 6, 9 et 12 mois après la seconde inoculation.

Chez deux animaux, les lésions ont été excisées / ablatées à six mois et surveillées pour en vérifier la récurrence et les modifications morphologiques par laparoscopie en série.

À titre de contrôle, cinq animaux n'ont pas subi d'inoculation, mais ont subi une laparoscopie diagnostique accompagnée d'une endométrectomie à des moments identiques. Quinze mois après la deuxième inoculation, une nécropsie comprenant une étude approfondie de la cavité abdominale a été réalisée.

Le protocole expérimental est schématisé sur la figure 15.

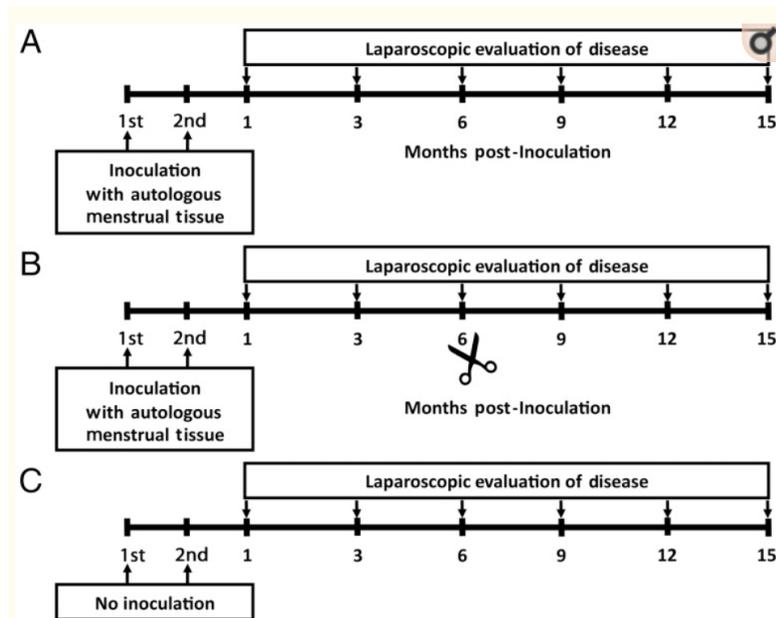


Figure 15: Protocole expérimental de l'endométriose chez les babouins.(43)

(A) 9 babouins atteints d'endométriose induite ont subi des laparoscopies et des endométrectomies entre le 8ème et le 12ème jour post-ovulation à 1, 3, 6, 9 et 12 mois, suivie d'une autopsie 15 mois après la seconde inoculation.

(B) 2 babouins atteints d'endométriose induite ont eu toutes les lésions excisées / ablatées pendant la laparoscopie à 6 mois.

(C) 5 animaux témoins ont été soumis aux mêmes procédures chirurgicales que le groupe A

Les zones d'endométriose retrouvées chez les babouins dans l'abdomen étaient l'utérus, la vessie et le péritoine au niveau de la poche de Douglas (figure 16A). La coloration au trichrome de Gomori a révélé des glandes et un stroma distincts de l'endomètre. Des hémorragies ont été observées dans les lésions rouges (flèche), tandis que davantage de tissu conjonctif était présent dans les lésions blanches (flèche). (figure 16B)

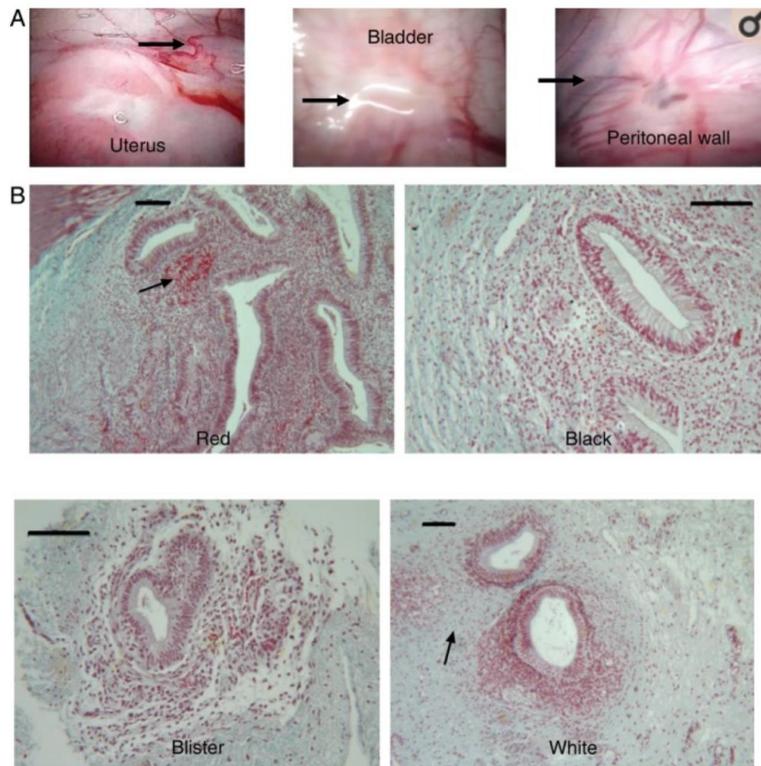


Figure 16: Localisation et morphologie des lésions endométriosiques dans un modèle expérimental d'endométriose chez le babouin. (43)

Les résultats de l'étude sont les suivants (43):

- La majorité des lésions découvertes un mois après l'inoculation du tissu étaient des lésions rouges qui ont changées de couleur au cours de la progression de la maladie.
- Les lésions blanches (dernier stade pathologique) détectées lors des premières laparoscopies, ont souvent régressées.
- De nombreuses lésions, observées pour la première fois lors de la laparoscopie initiale, étaient visibles à l'autopsie dès quinze mois. Cela peut être dû à la persistance de la même lésion ou à l'apparition d'une nouvelle lésion au même endroit.
- De nouvelles lésions sont apparues continuellement et ont persistées jusqu'à quinze mois après l'inoculation alors qu'il n'y a eut que deux inoculations. Plusieurs explications peuvent être proposées :
 - L'implantation d'endomètre ectopique à partir de menstruations rétrogrades spontanées ultérieures.
 - La transdifférenciation du mésothélium péritonéal en lésions endométriosiques après l'excrétion de molécules de signalisation pro-inflammatoires par les lésions existantes créant un environnement inflammatoire dans le péritoine.
 - La visualisation de lésions auparavant invisibles.
- 69% des lésions excisées sont réapparues neuf mois plus tard.

- Des lésions endométriosiques ont été observées chez les animaux témoins, six mois après les multiples chirurgies. L'inflammation causée par les actes chirurgicaux successifs peut induire une endométriose.

Ces résultats sont représentés sur la figure 17.

Les résultats de cette étude indiquent que l'endométriose est une maladie évolutive : l'aspect morphologique des lésions évolue au cours du temps, de nouvelles lésions apparaissent et certaines régressent spontanément.

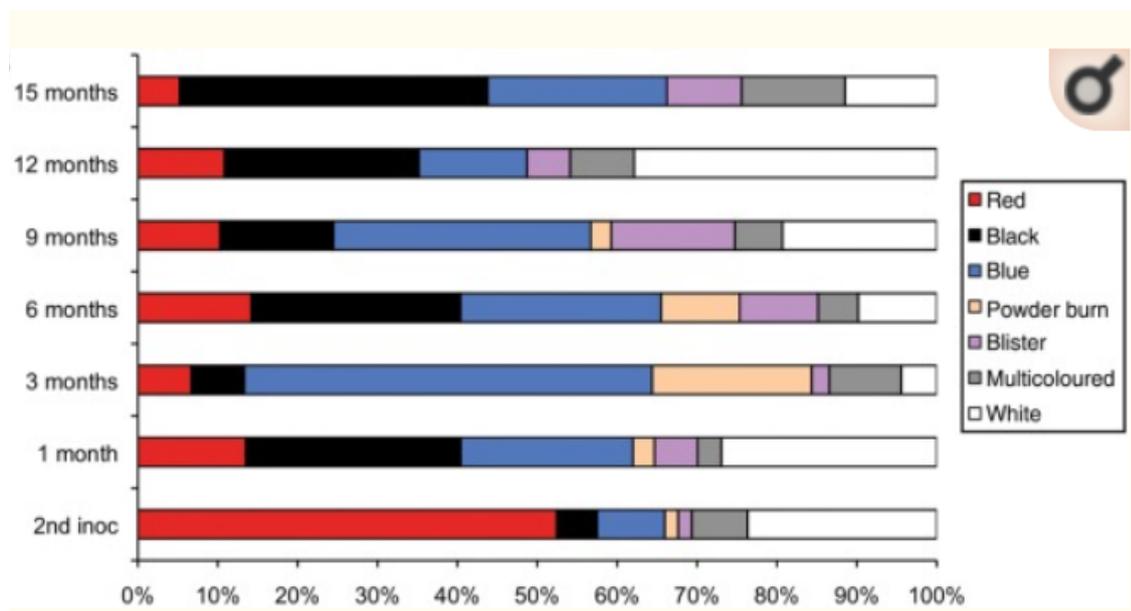


Figure 17: Fréquence des différentes lésions chez les babouins au cours du temps.(43)

La dynamique des lésions endométriosiques se retrouve également chez la femme. Des études ont montré que 17 à 29 % des lésions disparaissaient spontanément, 24 à 64% progressent, 9 à 59% sont stables sur une période de 12 mois (43). Redwine suggère qu'il faut 7 à 10 ans pour qu'une lésion rouge devienne une lésion noire. (41)

d) Endométriose microscopique invisible ou occulte (OME)

Le concept d'endométriose microscopique invisible dans le péritoine visuellement sain a été décrit pour la première fois par Murphy et al en 1986 et confirmé par la suite avec un taux d'incidence de 6 à 13%. (38,39)

Concrètement, cela signifie que lorsque l'on prélève des échantillons péritonéaux dans un péritoine visuellement sain chez des femmes non malades et chez des femmes atteintes d'endométriose, on peut trouver des lésions d'OME : l'incidence est plus élevée chez les femmes atteintes d'endométriose visible. Elle est principalement située au niveau de la poche de Douglas et de l'espace utérovésical. (38)

On peut distinguer trois types d'OME, illustrées sur la figure 18 (39):

- Type 1 : présence typique de glande et de stroma
- Type 2 : modification hyperplasique réactionnelle de cellules épithéliales endométriales avec stroma environnant
- Type 3 : lésions kystiques recouvertes d'un épithélium à couche mince et entourées de cellules stromales

Il semble qu'une proportion de lésions péritonéales occultes soit biologiquement active. Les conséquences cliniques de l'OME sont toutefois inconnues. Sous l'effet des œstrogènes systémiques et locaux, ces lésions peuvent croître jusqu'à être reconnues par l'histologie. Ceci pourrait être responsable de la récurrence, de l'apparition de nouvelles lésions ainsi que de la persistance des symptômes douloureux, après une suppression des lésions péritonéales visibles par laparoscopie. (39)

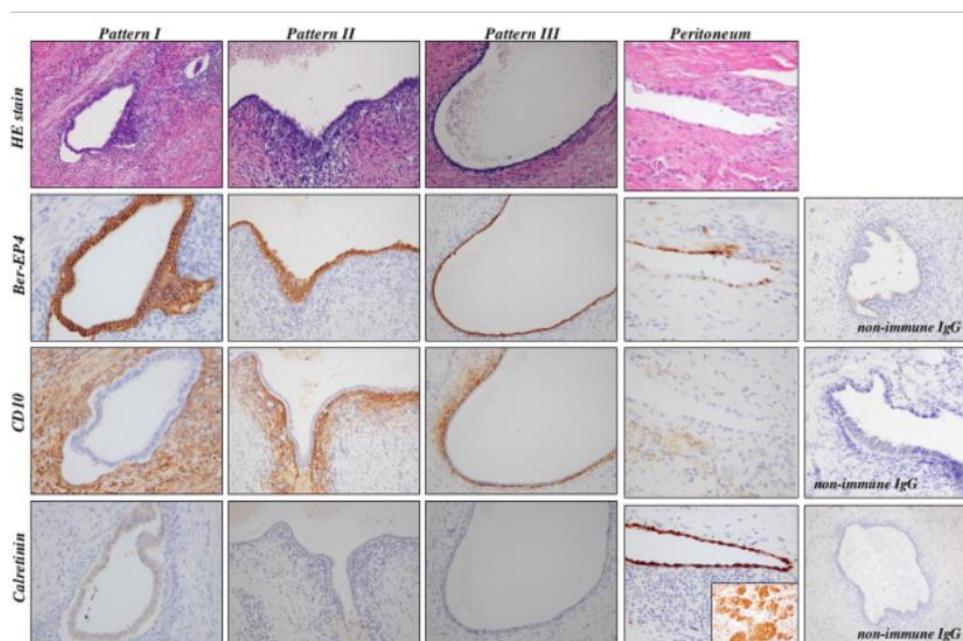


Figure 18: Trois profils d'endométriose occulte microscopique dans le péritoine visuellement sain.(39)

e) Les adhérences

Les adhérences sont des lésions souvent retrouvées dans l'endométriose intra-péritonéale. Elles se présentent sous la forme de bandes de tissu conjonctif reliant deux tissus normalement séparés, interférant ainsi avec la fonction des organes affectés. (44) L'American Fertility Society (AFS) utilise un système de classification de ces adhérences (45):

- Adhérences douces: minces, pelliculaires et transparentes. Elles sont faciles à couper et permettent une libération des organes sans trop de difficultés.
- Adhérences modérées: opaques, modérément épaisses, moyennement vascularisées. Elles saignent peu lors de la dissection.

- Adhérences sévères: très épaisses, denses, opaques, très vascularisées. Elles saignent beaucoup lors de la dissection.

Les adhérences se développent fréquemment après toute intervention chirurgicale mais le risque après une intervention chirurgicale gynécologique majeure est de 70 à 95%, or l'endométriose, quand elle est sévère, fait l'objet de nombreuses interventions. De plus, il faut savoir que l'endométriose est définie comme une « maladie adhésiogène » c'est-à-dire responsable du développement d'adhérences de novo.

Les implants endométriaux (constitués de tissu endométrial fonctionnel) réagissent aux fluctuations hormonales survenant tout au long du cycle menstruel, de la même façon que le tissu endométrial eutopique. Les menstruations, sont responsables du saignement des implants provoquant une réaction inflammatoire locale avec formation de tissu cicatriciel et d'adhérences. (45,46)

La réparation péritonéale normale suit diverses étapes (44,46):

- La formation d'une lésion du péritoine entraîne l'activation de la cascade de coagulation et la formation d'un caillot. Les voies intrinsèques et extrinsèques conduisent à l'activation du facteur X, qui déclenche ensuite la conversion de la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa) qui convertit le fibrinogène en monomères de fibrine qui se polymérisent pour former un caillot de fibrine. Cette cascade est une réponse hémostatique normale à une lésion tissulaire. Le rôle de la fibrine dans le processus de cicatrisation est temporaire, il doit donc être dégradé par le système fibrinolytique.
- Ensuite, le système fibrinolytique se met en place: le plasminogène est transformé en plasmine par l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) pour dégrader la fibrine. Une fibrinolyse normale inhibe le développement des adhérences dans les 72 heures.
- Si le système fibrinolytique ne parvient pas à décomposer la fibrine, les fibroblastes sous-jacents migrent dans la masse fibrineuse, déposent une matrice extracellulaire, comprenant du collagène et de la fibronectine entraînant la formation d'adhérences.

Dans l'endométriose, la cascade de la coagulation est modifiée en réponse à l'hypoxie tissulaire, ce qui entraîne une augmentation de l'inflammation locale, une diminution de l'activité de tPA et donc une activité fibrinolytique altérée. La réparation des lésions péritonéales est impossible ce qui aboutit à la formation d'adhérences. (44,46)

La figure 19 décrit les processus interconnectés d'inflammation, d'hypoxie, de coagulation et de fibrinolyse et leur rôle dans le développement de la formation d'adhérences.

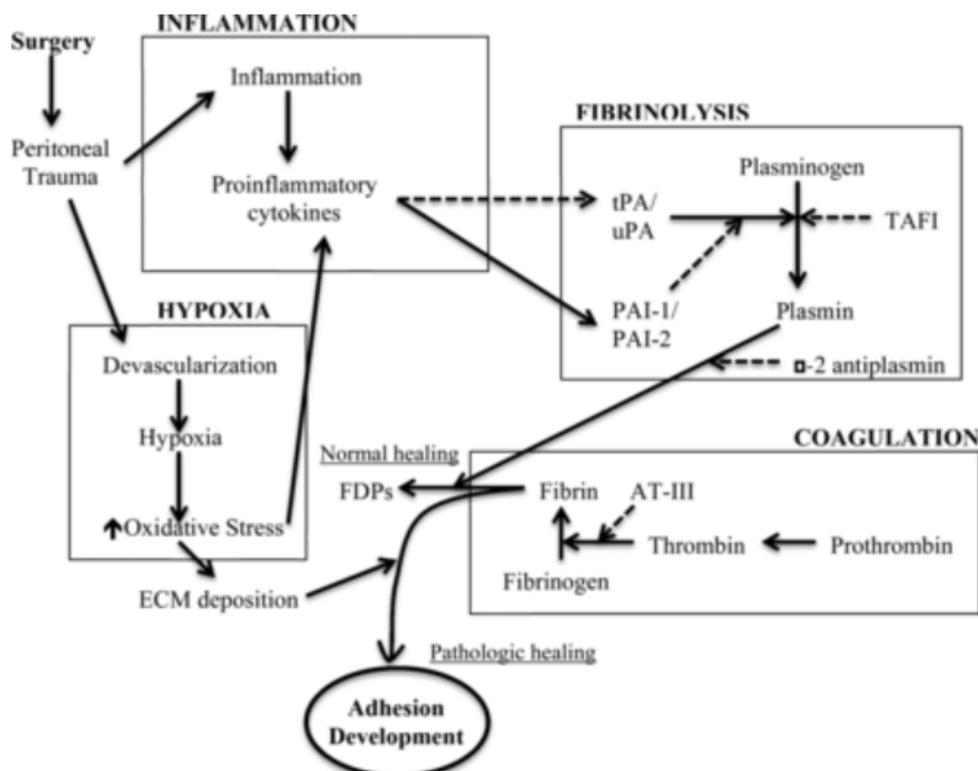


Figure 19: Physiopathologie des adhérences. (46)

De nombreuses complications sont associées aux adhérences dans l'endométriose :

- Elles sont responsables d'une aggravation de certains symptômes de la maladie comme les dyspareunies, la constriction rectale, la constipation, l'occlusion intestinale et les douleurs pelviennes ou abdominales chroniques. Dans les cas graves, les adhérences peuvent causer une maladie mortelle appelée pelvis «gelé». (45)
- Elles constituent une cause majeure d'infertilité : elles entraînent une distorsion des trompes de Fallope, une limitation de leurs mouvements, une incapacité à capter l'ovule après l'ovulation ainsi qu'une encapsulation de l'ovaire. On estime que 22% des cas d'infertilité sont attribuables à des adhérences. Dans une étude, des adhérences ont été observées chez 37% des patients stériles. Dans 15% des cas, les adhésions étaient le seul facteur identifié comme cause de l'infertilité. (46)
- Elles ont des répercussions sur la vie sociale et sentimentale des femmes. Elles entraînent un repli social, de la fatigue, un manque d'enthousiasme pour leur travail, une baisse de libido, une image négative de soi et une attitude pessimiste. (44,45)
- Elles ont un impact sur le système de santé et l'économie. La présence d'adhérence gêne l'accès chirurgical ultérieur car leur dissection augmente le temps opératoire (15 minutes en moyenne) et engendre des complications post-opératoires: on estime que jusqu'à 34% des patients sont réadmis pour des complications liées aux adhérences au cours de la décennie suivant une première intervention. Les adhérences représentent un fardeau financier, pour exemple, le coût total annuel estimé des hospitalisations pour adhésiolyse aux États-Unis est de 2,3 milliards de dollars. (44,46)

6.2 Endométriose sous-péritonéale

L'endométriose profonde désigne toutes les lésions rétropéritonéales ou infiltrant les viscères abdominaux et / ou pelviens sur une profondeur d'au moins 5 mm. Les lésions sont préférentiellement localisées à gauche. Elles sont généralement multifocales et peuvent toucher les ligaments utéro-sacrés (dans 50% des cas), le cul de sac vaginal postérieur (15%), l'intestin (20 – 25%) majoritairement le rectum et la jonction recto-sigmoïdienne, la vessie (10%). Au-delà de la cavité pelvienne, les lésions peuvent atteindre le sigmoïde, le colon droit, l'appendice et l'iléon terminal pour les localisations les plus fréquentes. (38)

6.3 Endométriose ovarienne

L'endométriose ovarienne peut avoir plusieurs aspects (42):

- Des lésions situées à la surface de l'ovaire, sans rétractation de la surface de l'ovaire et sans adhérences.
- Des kystes de petite taille le plus souvent de moins de 4 cm de diamètre avec une invagination de la surface de l'ovaire, appelés pseudokystes extraovariens
- Des kystes contenant un liquide de couleur chocolat (hémosidérine), sans adhérence au ligament large, dont le clivage est facile et qui sont attribués par certains à la colonisation de kyste fonctionnel de l'ovaire par des lésions endométriales
- L'aspect le plus fréquent est l'endométriome ovarien (environ 75 % des lésions de plus de 3 cm), soit un kyste contenant un liquide épais de couleur chocolat, à la face postérieure de l'ovaire. Il adhère au péritoine et éventuellement aux organes adjacents (rectum, grêle, utérus, trompe, appendice) (38,42). Le kyste peut s'invaginer dans l'ovaire, ce qui induit une rotation de l'ovaire vers le dedans (dans le sens horaire pour l'ovaire gauche et dans le sens antihoraire pour l'ovaire droit). (42)

L'ovaire gauche est plus souvent atteint mais l'endométriome est bilatéral dans 30 à 50% des cas. (42) La majorité des pathologistes parle de kyste compatible avec un endométriome même si les critères histologiques stricts (présence de glandes endométriales et de stroma) ne sont pas réunis. (38)

6.4 Adénomyose

L'adénomyose désigne l'invasion du myomètre par les glandes endométriales et le stroma accompagnée d'une hyperplasie du muscle lisse adjacent avec destruction de l'architecture normale du myomètre. (47)

Différents critères ont été proposés pour définir la profondeur, dans le myomètre, à partir de laquelle on peut parler d'adénomyose. L'un d'eux est la distance jusqu'à laquelle on tolère la présence d'endomètre dans le myomètre, et au-delà de laquelle on parle d'adénomyose. Cette profondeur de pénétration du myomètre peut être exprimée en pourcentage d'épaisseur du myomètre, le seuil de 25 % a été choisi. De manière plus courante, on mesure cette

profondeur à partir de la jonction endomètre-myomètre, le seuil de 2,5 mm est accepté par la plupart des pathologistes. (47,48)

Dans la plupart des cas symptomatiques, l'utérus est augmenté de volume, ce qui est davantage la conséquence d'une hypertrophie du muscle lisse que de la présence des îlots endométriosiques eux-mêmes. Ceci explique l'aspect macroscopique parfois caractéristique à la coupe : l'hypertrophie est hétérogène, mal limitée, fasciculée, le muscle lisse séparant des foyers grisâtres d'endomètre, d'aspect pétéchiol et parfois kystique, pouvant contenir un liquide hémorragique. (48)

VII- Classification

Lors du XIIe Congrès mondial sur l'endométriose à São Paulo, au Brésil, en 2014, le consensus de la WES (World Endometriosis Society) sur la classification de l'endométriose a été publié. Cinquante-cinq représentants de vingt-neuf organisations nationales et internationales, médicales et non médicales y ont contribué. La déclaration suivante a été formulée: *«Jusqu'à ce que de meilleurs systèmes de classification soient mis au point, nous proposons une boîte à outils pour la classification»*. Cela inclut la classification révisée de la Société américaine pour la médecine reproductive (r-ASRM), la classification d'ENZIAN et l'indice de fertilité de l'endométriose (EFI). (49)

En 2017, la WES a donné des recommandations pour les situations critiques : le score r-ASRM doit être évalué systématiquement en préopératoire, la classification ENZIAN doit être réalisée pour les femmes avec une endométriose profonde infiltrante. Et le score EFI doit être réalisé pour celles qui ont un désir de grossesse. (50)

7.1 r-ASMR

En 1979, la société américaine de fertilité (AFS) a proposé un système de classification de l'endométriose. Il a été évalué et modifié en 1985 (r-AFS). En 1997, l'AFS devenue la Société américaine pour la médecine de la reproduction, ajoute à cette classification une description de l'apparence des implants péritonéaux (r-ASRM). C'est la classification utilisée actuellement. (50–52)

Des points sont attribués aux lésions de l'ovaire et du péritoine ainsi qu'aux adhérences et à l'oblitération partielle ou complète du cul de sac postérieur. Tous les points sont additionnés pour donner un score, sa valeur est corrélée à un stade de gravité (50,51):

- Stade I (minimum) : 1–5 points
- Stade II (léger) : 6–15 points
- Stade III (modéré) : 16–40 points
- Stade IV (grave) : > 40 points

Les avantages de la r-ASRM (50,51,53):

- C'est le système de classification de l'endométriose le plus connu et le plus couramment utilisé dans le monde.
- Il est facilement appliqué et compris par les médecins et les patientes.

Les inconvénients (50–54):

- La corrélation est faible entre le score r-ASRM et les signes cliniques. Dans le stade IV de la classification r-ASRM, on note une légère diminution du taux de grossesse, la différence avec les autres stades n'est pas significative.
- Mauvaise prédiction du succès de la grossesse après la chirurgie.
- La seule constatation d'une oblitération complète du cul-de-sac de Douglas donne quarante points et donc donne directement un score de stade IV.
- Ce score ne prend pas en compte l'endométriose profondément infiltrante ni les atteintes des organes rétropéritonéaux.
- La reproductibilité est mauvaise car c'est la distribution anatomique des lésions, basée sur la subjectivité visuelle du chirurgien qui permet de définir le score. Une étude a montré que dans 52% des cas, le score r-ASRM évalué par différents praticiens pour une patiente donnée, n'indiquera pas le même stade de gravité de la maladie. Dans 38% des cas, la comparaison de plusieurs scores réalisés successivement par un seul observateur pour une patiente indiquera également des stades différents de la maladie.
- Pour une même patiente, la comparaison de deux scores réalisés à deux dates différentes, ne permet pas d'évaluer la progression de la maladie.

Cf annexe 1 : classification r-ASRM (49,50)

7.2 La classification d'ENZIAN

En 2005, un groupe de travail allemand s'est réuni pour établir une nouvelle classification incluant l'endométriose profonde infiltrante : c'est la classification ENZIAN. La première version de la classification était difficile à utiliser, elle a été révisée et simplifiée en 2011, pour devenir un système complémentaire du score r-ASRM chez les patientes atteintes d'endométriose profonde infiltrante. (50,51,53)

Elle divise les structures rétropéritonéales en trois compartiments principaux (50,51,53,54):

- A : vagin et espace rectovaginal
- B : ligaments utéro-sacrés et paroi pelvienne
- C : rectum et côlon sigmoïde

Les compartiments sont divisés en fonction de la taille des lésions : grade 1 (invasion <1 cm), grade 2 (invasion de 1 à 3 cm) et grade 3 (invasion > 3 cm). Seule la lésion la plus large dans chaque compartiment est évaluée (s'il en existe plusieurs). (50,51,53,54)

L'invasion profonde de l'endométriose au-delà du petit bassin et l'invasion des organes peuvent également être pris en compte séparément dans cette classification. Le préfixe «F» signifie «loin» ou «étranger», il fait référence à des sites distants rétropéritonéaux : FA pour adénomyose, FB pour atteinte vésicale, FU pour atteinte intrinsèque de l'uretère, FI pour l'atteinte intestinale sauf le côlon et FO pour implication d'autres organes ou structures, tels que la paroi abdominale.(50)

Le score global s'exprime sous la forme AxByCz et les lésions éloignées ne sont indiquées que lorsqu'elles sont présentes. [ENZIAN :A0–3 B0–3 C0–3 +/- FA, FB, FU, FI, FO]

Exemple : la désignation d'un foyer d'endométriose de 3 cm dans le rectum, d'un foyer de 0,5 cm sur le ligament sacro-utérin, d'un foyer de 4 cm sur le vagin et d'une adénomyose serait: *ENZIAN: A3 B1 C2 FA*. (51)

Les avantages de la classification d'ENZIAN (50,51):

- Ce score peut-être déterminé par imagerie en préopératoire
- Il permet une bonne description anatomique des lésions, davantage en adéquation avec les constatations per-opératoires. Une étude rétrospective a comparé les scores ENZIAN évalués par IRM en préopératoire, avec les scores histopathologiques post-chirurgicaux. La précision du score ENZIAN détecté par imagerie était de 95% avec un taux de faux négatifs de seulement 4%.
- Une endométriose profondément infiltrante peut être décrite en préopératoire à l'aide de la classification d'ENZIAN ce qui permet ainsi de mieux planifier la chirurgie et le temps opératoire.

Les inconvénients (50,51):

- Son acceptation internationale est encore faible, cette classification est utilisée presque exclusivement dans les pays germanophones.
- Son utilisation a été considérablement simplifiée, mais elle semble toujours plus compliquée que le score r-ASRM.
- Pour les patients, la classification n'est pas compréhensible.
- Il y a actuellement peu de données disponibles sur la corrélation entre la classification ENZIAN et les symptômes. Certaines études ont montré qu'elle n'est que partiellement corrélée aux symptômes cliniques et aux degrés de sévérité, mais qu'elle était corrélée de manière significative à la douleur et à la dysménorrhée.

- Cette classification ne donne aucune information sur les lésions tubaires et sur la fertilité.
- Des évaluations plus importantes doivent être menées pour évaluer la possibilité d'utiliser la classification ENZIAN (déterminée par imagerie en préopératoire) pour évaluer la faisabilité chirurgicale, notamment la résécabilité des lésions.

Cf annexe 2 : Classification ENZIAN (49,50)

7.3 Le score EFI

En 2010, Adamson et Pasta crée l'EFI (Endometriosis Fertility Index), un score complémentaire du r-ASRM permettant un meilleur pronostic de grossesse spontanée, après la chirurgie de résection des lésions d'endométriose. (49,55)

Ce score a été développé après la collecte prospective de données cliniques et chirurgicales sur 579 patientes endométriosiques infertiles. Après son développement, les mêmes données ont été collectées prospectivement sur 222 patientes supplémentaires, le score EFI a été calculé pour chacune d'elles puis comparé aux taux de grossesses réels pour vérifier la validité de l'EFI. (54)

L'EFI inclut des critères issus de l'anamnèse et des critères chirurgicaux pour obtenir un score sur 10 points, 0 représentant le plus faible pronostic et 10 le meilleur. La moitié des points proviennent des facteurs historiques et l'autre moitié des facteurs chirurgicaux. (55,56)

Les critères issus de l'anamnèse (55,56): la somme donne le score anamnèse

- L'âge (≤ 35 ans, entre 36 et 39 ans, ≥ 40 ans)
- La durée d'infertilité (supérieure ou inférieure à 3 ans)
- L'existence d'une grossesse spontanée antérieure

Les critères chirurgicaux (55,56): la somme donne le score chirurgical

- **Least Function score (LFS) ou score de moindre fonction** : c'est le résultat de la chirurgie sur l'anatomie de la trompe et de l'ovaire ainsi que sur la perméabilité infundibulaire. Ce score, compris entre 0 et 4, indique si les trompes peuvent capter un ovule et si l'embryon peut s'implanter correctement. Le chirurgien additionne le score le plus bas du côté droit avec le score le plus bas du côté gauche.
- **Le score rAFS total**
- **Le score AFSE** (E pour Endometriosis), proposé par Adamson, qui se distingue du score r-AFS total par la prise en compte des lésions qui ont le pronostic le plus

défavorable en termes de fertilité (lésions d'endométriose sous-péritonéale profonde, endométriomes et oblitération du cul-de-sac de Douglas).

Les avantages du score EFI (55,56):

- C'est un outil clinique simple, robuste et validé.
- Il est utile pour développer des plans de traitement chez les patientes infertiles atteintes d'endométriose : quand le pronostic est bon, on rassure la patiente et quand il est moins bon, on l'oriente directement vers des techniques de procréation médicalement assistée.
- La reproductibilité du score EFI n'a pas fait l'objet de publication propre, cependant une étude française de 2015, montre une bonne reproductibilité, avec une différence inférieure à 1 % lors du calcul du score EFI par différents gynécologues.

Les inconvénients (55,56):

- Deux critiques peuvent être faites pour le score anamnèse. Tout d'abord le choix arbitraire du seuil de trois ans pour la durée d'infertilité. Puis l'absence de distinction concernant le type de grossesse antécédente. Le pronostic en termes de fertilité en cas d'antécédent de naissance vivante, de fausse couche spontanée n'est probablement pas le même qu'en cas de grossesse extra-utérine.
- Le score EFI ne prend pas en compte la présence éventuelle d'une anomalie utérine cliniquement significative.
- Il est compliqué à utiliser car il faut calculer et additionner différents scores.
- Peu d'études sur la fiabilité inter et intra-observateurs ont été réalisées et l'évaluation du score de moindre fonction est subjectif. Toutefois, la différence subjective d'évaluation semble peu dommageable car le score est évalué de chaque côté et que le score de moindre fonction final ne représente que 33% de l'EFI.

Cf annexe 3 : Score EFI (49,50,55)

7.4 La classification FOATI

La classification française FOATI (pour Foyer-Ovaire-Adhérence-Trompe-Inflammation) a été élaborée par le groupe français d'étude de l'endométriose (GEE) en 1994 et a été révisée en 2010 pour devenir la FOATIaRVS (a pour adénomyose et RVS pour atteinte de la paroi rectovaginale). L'objectif était de proposer une alternative à la r-ASRM. (52)

Cette classification est basée sur la description des implants endométriosiques selon la formule: FOATIaRVS qui remplace le score total r-ASRM. Pour chaque déterminant, un coefficient de 0 à 2 est attribué (0 en l'absence de lésion sur le site concerné, 1 s'il y a une

lésion non déterminante, 2 si la lésion est importante et qu'elle peut, à elle seule, expliquer l'infertilité ou la douleur). (52)

- F pour foyers : côté de 0 à 2 quand les lésions péritonéales superficielles ont un diamètre cumulé supérieur à 6 cm.
- O pour ovaire : côté de 0 (absence de lésions) à 2 pour un kyste chocolat de plus de 6 cm de diamètre sur échographie avec déficit de la réserve ovarienne (déterminée par le taux sérique d'AMH).
- A pour adhérences : de 0 à 2 en cas d'adhésions très denses entraînant une perte de mobilité des tubes et des ovaires.
- T pour trompe : côté de 0 en l'absence de lésions à 2 pour une obstruction bilatérale totale des trompes.
- I pour inflammation : côté – ou + en cas de lésions rouges hypervascularisées présentant une exsudation. L'inflammation reflète le potentiel progressif des lésions.
- a pour adénomyose : elle est détectée par IRM et échographie. Elle est côté 0 si la zone jonctionnelle est normale, 1 si elle est anormale et 2 si de l'endomètre est dans le myomètre externe.
- RVS pour atteinte de la paroi rectovaginale : côté 0 en l'absence de lésions, 1 pour une lésion limitée dans l'espace et 2 pour une extension aux organes voisins. 2U indique l'extension aux organes urinaires, 2R au rectum et 2UR l'extension aux organes urinaires et au rectum.

Les avantages de la classification FOATI (52):

- La formule est simple à écrire et à comprendre.
- Elle fournit une description complète de tous les lésions d'endométriose.
- La formule inclut les résultats des examens pour l'étude de la réserve ovarienne, l'histologie, et les marqueurs biologiques de l'évolution de la maladie.
- L'évaluation de la gravité de la maladie repose non seulement sur la taille des lésions, mais également sur leurs conséquences fonctionnelles en termes de fertilité et de douleur contrairement à la r-ASRM.
- Pour une même patiente, la comparaison de deux formules faites à deux dates différentes permet d'évaluer la progression de la maladie et l'efficacité du traitement.

Cf annexe 4 : Classification FOATI (52)

VIII- L'endométriase : une maladie multifactorielle

8.1 Facteurs de risques et facteurs protecteurs immuables

a) Le sexe et l'âge

Bien qu'il existe de rares cas d'endométriase masculine, il s'agit d'une pathologie qui touche essentiellement les femmes en période d'activité génitale. La maladie est rare avant la ménarche et diminue après la ménopause. (6)

b) Le facteur familial

Selon Simpson et al (1980), pour une femme donnée, le risque de développer une endométriase est six fois plus important si sa sœur a la maladie et huit fois plus important si sa mère a la maladie. Moen et al (1993) obtiennent les mêmes résultats : un risque multiplié par quatre quand la sœur est atteinte et par cinq quand la mère est atteinte. Ils ont aussi étudié le risque de développer une endométriase chez les jumelles monozygotes : il y a 75% de risque de se faire diagnostiquer une endométriase quand notre jumelle est malade. (6)

c) L'ethnie

Il semble que le risque d'endométriase soit plus élevé dans la population asiatique. En effet, l'endométriase touche 2 – 10% des femmes européennes et américaines en âge de procréer, 12% des femmes chinoises et 15% des femmes asiatiques. (57)

d) La prématurité

(58)

Une étude cas-témoins publiée en 2015 met en évidence un risque d'endométriase accru chez les femmes nées prématurément (au minimum deux semaines avant le terme). Cette étude est basée sur l'étude WREN (Women's Risk of endometriosis) qui a été menée sur des femmes américaines inscrites dans une coopérative de santé de l'état de Washington.

L'hypothèse de départ est la suivante: l'endométriase est une pathologie œstrogène-dépendante donc, toute anomalie de la production des hormones stéroïdiennes (dépendante de l'axe HPO et de l'utérus), peut augmenter le risque d'endométriase. Or l'utérus et l'axe HPO se développent fortement pendant la fin de la grossesse.

Les prématurés ne sont pas exposés à la poussée d'œstrogènes placentaires de fin de grossesse qui stimule certains organes du fœtus notamment l'utérus et le cerveau. Cette poussée est à priori impliquée dans la maturation des organes sexuels et elle supprimerait l'axe HPO fœtal entraînant une chute du taux de gonadotrophines fœtales à la naissance. Donc les prématurées présenteraient un taux de gonadotrophines plus élevé à la naissance, une activité prolongée de l'axe HPO pouvant entraîner son altération et un risque accru d'endométriase à l'âge adulte.

e) Les abus et la violence précoce

De nombreux articles montrent une association positive entre l'exposition à la maltraitance physique et sexuelle pendant l'enfance et l'adolescence et le risque d'endométriose à l'âge adulte.

Déjà en 1998, Heim et al expliquent que des expériences traumatisantes précoces induisent une sensibilisation de l'axe HPA entraînant un hypocortisolisme ayant pour conséquence un stress, une fatigue et de la douleur. (59)

Dans un article publié en 2003, Teicher et al démontre que la maltraitance chez les enfants est un facteur de stress qui perturbe l'axe HPA, entraîne des modifications structurelles (réduction du volume de l'hippocampe et de l'amygdale) et fonctionnelles du cerveau (augmentation de la densité en récepteurs aux glucocorticoïdes). La maltraitance pourrait entraîner à l'âge adulte des syndromes douloureux de type douleurs pelviennes chroniques, vulvodynies ou encore fibromyalgie. (59,60)

En 1989 le docteur Waller Willett crée la Nurses Health Study II (NHS II), une étude de cohorte prospective sur la santé des femmes, menée sur 116 430 infirmières non ménopausées entre 1989 et 2013 dans 14 états américains. C'est l'une des plus grandes études prospectives enquêtant sur les facteurs de risques de pathologies chroniques y compris l'endométriose. Tous deux ans, les membres de la cohorte recevaient un questionnaire de suivi. (61)

De cette étude découle la publication de nombreux articles, notamment un article de Harris et al., publié en 2018 qui montre une association positive entre une exposition à la violence physique et / ou sexuelle pendant l'enfance et l'adolescence et le risque d'endométriose. Sont également mis en avant, un risque accru d'endométriose chez une femme qui a des antécédents d'abus physiques et sexuels ainsi qu'une corrélation positive entre la gravité de la maltraitance subie et l'incidence de la maladie. (59)

Par rapport aux femmes qui n'ont jamais signalées de violences physiques ou sexuelles, il y a une augmentation de 12% du risque d'endométriose, confirmée par laparoscopie, pour les femmes qui rapporte un épisode de violence légère à modéré, une augmentation de 17% pour des abus multiples légers ou un abus sévère, une augmentation de 36% pour des abus modérés ou chroniques. Le risque d'endométriose, confirmé par laparoscopie, est augmenté de 79% chez les femmes signalant des sévices sévères chroniques de plusieurs types. (59)

Une étude cas-témoins (Liebermann et al, 2018) menée entre décembre 2010 et décembre 2015 sur 421 femmes souffrant d'endométriose confirmée par laparoscopie et 421 femmes témoins recrutées dans les hôpitaux et les cabinets médicaux d'Allemagne, d'Autriche et de Suisse. Les femmes souffrant d'endométriose rapportent plus souvent, des antécédents d'abus sexuels (20% contre 14%), d'abus émotionnels (44% contre 28%), de négligences émotionnelles (incapacité de répondre aux besoins émotionnels de l'enfant comme l'amour, l'appartenance, la protection, le soutien) (50% contre 42%) et de négligences (incapacité à répondre aux besoins de base de l'enfant comme le logement, la nourriture, les vêtements, la sécurité, les soins de santé) ou de violences physiques (31% contre 26% - ici la différence n'est pas significative). (62)

Toutefois cette seconde étude a des limites, il est possible que les témoins souffrent d'endométriase non diagnostiquée. C'est une étude rétrospective, les questionnaires peuvent être mal remplis, une confusion entre les différents types de violences est possible même si les résultats sont restés significatifs après contrôle des facteurs de confusion. (62)

f) La taille

Une étude épidémiologique de cohorte prospective E3N menée auprès de 98 995 françaises de l'éducation nationale nées entre 1925 et 1950 a étudiée les relations entre la taille à l'âge adulte, la taille au cours de la vie, les composantes de la taille adulte (taille assise et longueur des jambes) et la probabilité d'avoir une endométriase. Les 61 208 femmes incluses, dont 2416 souffrant d'endométriase confirmée par laparoscopie, ont remplis des questionnaires tous les deux ans. (63)

Il semble que le risque d'endométriase soit plus important chez les femmes de 168 cm ou plus à l'âge adulte. De plus, une corrélation positive statistiquement significative a été mise en évidence entre la taille en position assise et l'endométriase. Les femmes présentant une hauteur assise supérieure ou égale à 87 cm ont un risque plus élevé d'endométriase par rapport à celle dont la hauteur assise est inférieure à 82 cm. (63)

Il n'y a pas d'association significative entre la longueur des jambes et l'endométriase. (63)

g) La corpulence

De nombreuses études s'accordent à dire que le surpoids chez la femme adulte est un facteur protecteur de l'endométriase. (6)

L'étude de cohorte E3N va plus loin et étudie le lien entre la corpulence à l'âge adulte mais aussi au cours de la vie et la survenue de l'endométriase : les femmes qui avaient une corpulence importante à 8 ans, à la ménarche et à l'âge adulte (entre 20 et 25 ans) avaient moins de risque d'endométriase que celles qui étaient maigres. (63)

h) Autres facteurs

De nombreux autres facteurs de risques immuables ont été mis en évidence. Les femmes atteintes d'endométriase sont davantage susceptibles d'avoir une ménarche précoce (moins de 12 ans) (6,19,63), des cycles menstruels courts (égaux ou inférieurs à 24 jours) (6,63), des règles abondantes (6,19), d'avoir utilisées des contraceptifs oraux (63). La maladie serait également davantage présente chez les femmes à haut statut socioéconomique, bien que ce lien puisse être uniquement du à un accès aux soins facilité. (63)

8.2 Facteurs de risques et facteurs protecteurs modifiables

a) Exposition au DES (diéthylstilbestrol)

Le DES est un œstrogène puissant qui a été prescrit aux femmes enceintes pour prévenir les fausses couches et autres complications jusque dans les années 1970. C'est un perturbateur endocrinien responsable de malformations de l'appareil génital féminin, d'hypofertilité, de cancers du vagin et de l'utérus sur les femmes exposées mais aussi sur leur descendance (jusqu'à la seconde génération). Les données issues de l'étude WREN suggèrent que l'utilisation de DES par la mère au cours de la grossesse entraînerait une augmentation du risque d'endométriose chez la fille. Toutefois ces données sont insuffisantes car l'étude a été faite à trop petite échelle. De plus, il est possible que l'association positive retrouvée dans cette étude soit due au fait qu'il y a une surveillance médicale accrue chez les femmes exposées au DES, ce qui facilite le diagnostic d'endométriose, contrairement aux témoins moins suivies mais qui peuvent tout de même avoir la maladie. (58)

b) L'activité physique

Il est couramment admis que l'activité physique diminue le risque de nombreuses maladies y compris les troubles gynécologiques mais que l'activité à forte intensité peut être associée à des troubles de la reproduction (anovulation et stérilité).

Dans l'étude ENDO menée sur 495 femmes américaines, aucune association n'a été trouvée entre l'activité physique, la marche et l'endométriose. Par contre, la diminution du nombre de minutes assises quotidiennes était associée à une réduction modérée du risque d'endométriose. (64)

D'autres études ont été publiées, les résultats ne sont pas concluants. Une étude cas-témoins (Signorello et al, 1997) menée auprès de 186 femmes a conclu qu'une activité physique modérée réduit de façon non significative le risque d'endométriose. Selon une étude (Dhillon et al, 2003) menée sur 812 femmes, une activité physique fréquente et intense réduit le risque d'endométriose. Dans l'étude NSHII (Vitonis et Al, 2010), les femmes aux niveaux d'activité physique les plus élevés avaient un risque réduit de manière non significatif de se voir diagnostiquer une endométriose par rapport aux femmes aux niveaux d'activité physique les plus bas. (64)

c) L'allaitement

La relation entre l'allaitement et le risque d'endométriose est un vaste domaine de recherche. De nombreuses études sont parues, les résultats se contredisent parfois.

Selon Vannuccini et Al (2006), l'alimentation au lait maternisé constitue un facteur de risque de développement de l'endométriose chez les femmes italiennes à l'âge adulte. Tsutsumi et al (2000) concluent que les nourrissons japonais allaités ont une incidence plus faible d'endométriose à l'âge adulte. (57)

L'étude cas-contrôle FEELING, publiée en août 2019, portant sur 1008 patientes de trois pays

(Chine, Russie et France) n'a pas mis en évidence d'association significative entre l'allaitement et la présence d'endométriome et / ou d'endométriose profonde infiltrante. L'analyse de sous-groupe a suggéré que le fait de ne pas avoir été nourri au sein pourrait protéger les femmes chinoises de l'endométriose profonde infiltrante. (57)

Plusieurs explications peuvent être apportées. Tout d'abord, en Chine, le lait maternisé utilisé n'est pas le même que celui que l'on trouve dans les autres pays. De plus, les concentrations en substances toxiques dans le lait maternel des femmes chinoises sont peut-être plus importantes du fait d'une exposition plus importante. Et enfin, il faut prendre en compte le fait que dans l'étude FEELING, les chercheurs ont considérées les femmes ayant une endométriose superficielle péritonéale comme des témoins et ils ont analysés séparément les femmes ayant souffrant d'endométriome de celles souffrant d'endométriose profonde infiltrante. Dans les études précédentes, la maladie endométriosique était étudiée dans toutes ses formes comme une seule et même entité. (57)

d) *Le soja*

(58,65)

Le soja contient des phytoestrogènes notamment la génistéine et le daidzéine qui sont des isoflavones. Ce sont des composés stéroïdiens avec une structure similaire à celle de l'estradiol ce qui leur permet de se lier aux récepteurs aux œstrogène (ER). La génistéine et le daidzéine auraient une affinité plus importante pour la protéine ESR2 que pour la protéine ESR1 suggérant que les propriétés oestrogéniques et anti-oestrogéniques des isoflavones de soja existerait via leur interaction avec la protéine ESR2. Ainsi il est possible qu'ils puissent jouer un rôle dans l'étiologie de l'endométriose.

Les phytoestrogènes ont été associés à un risque réduit de cancers hormono-dépendants, comme le cancer de l'endomètre, à la régression d'implants endométriosiques chez des modèles animaux, ainsi qu'à une réduction de la prolifération de l'endomètre chez des modèles animaux.

Une exposition hormonale pendant la petite enfance pourrait augmenter le risque d'endométriose à l'âge adulte. Des chercheurs ont prouvé sur des modèles animaux que l'ingestion de génistéine dans les premières années de vie entraîne des modifications de l'utérus et de l'axe HPO.

Dans l'étude WREN, les femmes qui avaient consommées des préparations à base de soja dans leur petite enfance, avaient un risque plus de deux fois supérieur à celui des femmes non exposées. Cependant, c'était surtout vrai pour les femmes nées après 1960, date à laquelle la composition des formules à base de soja du commerce a été modifiée: la farine de soja a été remplacée par des protéines de soja, beaucoup plus digestibles. De plus, les données sur l'alimentation dans la petite enfance sont obtenues rétrospectivement et les chercheurs n'ont pas tous les détails concernant le moment d'initiation de ces préparations à base de soja, la durée de leur consommation et leur utilisation exclusive ou non.

Une étude (Tsuchiya et al, 2007) à petite échelle chez les femmes japonaises stériles a déterminé que les concentrations d'isoflavones urinaires sont associées à un risque réduit

d'endométriose avancée. C'est davantage vrai pour la génistéine que pour le daidzéine, en particulier pour les femmes avec le polymorphisme du gène ESR2 RsaI.

Une étude américaine à plus grande échelle (Mumford et al, 2017) n'a mis en évidence aucune association entre les concentrations urinaires en phytoestrogènes et un risque augmenté de diagnostic d'endométriose dans la population générale et dans la population des femmes malades.

e) Les fruits et les légumes

Une étude de cohorte prospective menée sur 70 835 infirmières américaines entre 1989 et 2013 (NHS II) a montré qu'une consommation accrue de fruits et de légumes était associée à une diminution de 9% du risque d'endométriose. Pour aller plus loin, les chercheurs ont séparé la consommation de fruits de celle des légumes et ils ont mis en évidence une diminution de 14% du risque d'endométriose avec la consommation totale de fruits alors qu'ils n'ont pas réussi à démontrer un lien entre la consommation des légumes dans leur ensemble et la maladie. (66)

Selon les chercheurs, la consommation d'agrumes et notamment d'oranges est associée à un plus faible risque d'endométriose par rapport aux autres fruits. En effet la consommation d'une portion par jour d'agrumes entraînerait une diminution de 22% du risque d'endométriose en comparaison aux femmes qui en consomment moins d'une portion par semaine. (66)

Il a été également suspecté que la consommation d'au moins une portion par jour de légumes crucifères (brocolis, chou fleur, chou de bruxelles) pourraient être responsable d'une augmentation de 13% du risque d'endométriose alors qu'au contraire la laitue diminuerait ce risque. Par ailleurs, nous savons que les légumes crucifères sont riches en oligo-, di- et mono-saccharides ainsi qu'en polyols fermentables (FODMAP) qui ont un rôle dans les symptômes du colon irritable et qui pourraient avoir un rôle dans les symptômes digestifs de l'endométriose. (66)

Fait surprenant, dans cette étude publiée en 2018, les effets protecteurs de la consommation de fruits étaient plus importants chez les fumeuses de longue date par rapport aux non fumeuses ce qui sous-entend que les effets des aliments sur le risque d'endométriose pourraient être influencés par l'environnement, les habitudes de vie. (66)

De nombreux autres articles ont été publiés sur le rôle des fruits et des légumes sur le risque d'endométriose. Les résultats sont contradictoires : Parrazinni et al (2014) ont montré que le risque de développer la maladie était réduit chez les femmes consommant des grandes quantités de légumes verts et de fruits frais, Trabert et al (2011) ont avancé qu'il y avait une corrélation positive entre les portions de fruits consommées par jour et le risque de développer la maladie, Savaris et al (2011) ont montré que la consommation de fibres alimentaires était associée à un risque plus élevé d'endométriose. (67)

f) Les produits carnés, la volaille et le poisson

Parazzini et al (2004) montrent que la consommation de viande rouge et de jambon est liée à un risque d'endométriose. (67,68)

Trabert et al (2012) n'ont pas trouvé d'association entre la consommation de viande rouge et le risque d'endométriose. (68)

Une étude publiée en 2018, basée sur les données de l'étude NHSII, a montré que la consommation de viande rouge était associée à un risque plus élevé d'endométriose confirmé par laparoscopie. Les résultats sont les suivants. Tout d'abord, les femmes consommant plus de deux portions par jour de viande rouge avaient un risque d'endométriose 56% plus élevé que celles qui en consommaient moins d'une par semaine. Cette association était plus forte pour les viandes rouges non transformées. Et ensuite, les femmes qui consommaient au moins une portion de viande rouge transformée par semaine avaient un risque d'endométriose augmenté de 20% et celles qui en consommaient plus de deux par jour avaient un risque d'endométriose augmenté de 57%. (68)

Selon cette même étude, il y avait une tendance à une augmentation du risque d'endométriose avec la consommation de volaille. Mais aucune association entre la consommation de poissons, de crustacés, d'œufs et l'endométriose n'a été constatée. (68)

Cette étude a suggéré que l'augmentation du risque d'endométriose avec la consommation de viande rouge était due à la présence de fer hémique présent dans l'hémoglobine et la myoglobine d'origine animale. (68)

g) Les acides gras

Des chercheurs se sont intéressés au rôle des AGPI (acide gras polyinsaturés) notamment les oméga 3 dans l'endométriose.

Plusieurs travaux sur les animaux s'accordent sur le fait que les acides gras (AG) oméga 3 sont protecteurs :

- Covens et al (1998) ont découvert qu'une supplémentation en huile de poisson comprenant de l'EPA (acide eicosapentaénoïque) et du DHA (acide docosahexaénoïque) qui sont des AG oméga 3, chez les lapins souffrant d'endométriose chirurgicalement induite, inhibe le développement des lésions endométriosiques. (69)
- Yano et al (1992) ont étudié la supplémentation en EPA seule chez le lapin, ils ont conclu au rôle potentiellement positif de l'EPA dans l'endométriose. (69)
- Netsu et al (2008) ont donné de l'EPA à des rats malades, après six semaines ils présentaient une réduction significative de l'épaisseur du tissu endométriosique. (69)

Des études sur la femme ont également été publiées. Le champ de recherche a été élargi aux oméga 6, aux AGS (acide gras saturés), aux AG trans mais les résultats sont parfois contradictoires.

- Parazzini et al (2004) et Heilier et al (2006) n'ont pas trouvé de corrélation entre la consommation de poisson (riche en AG insaturés) et le risque d'endométriose. (67,69)
- Selon l'étude de Proctor et Murphy (2001), la prise d'AG oméga 3 réduit la douleur et l'inflammation dans l'endométriose par inhibition de la biosynthèse des prostaglandines. (69)
- Une étude publiée en 2009 montre que douze mois après un traitement chirurgical de l'endométriose, les femmes qui utilisaient des compléments alimentaires à base d'AG oméga 3 et 6 avaient moins de douleurs pendant les menstruations que les femmes témoins. (67)
- Trabert et al (2010) ont mis en évidence une corrélation inverse entre la consommation d'AGS, d'AG monoinsaturés et d'AG trans et le risque d'endométriose. (67)
- Missmet et al (2010) ont démontré qu'une consommation d'oméga 3 était associée à un faible risque d'endométriose à long terme alors qu'une consommation d'AG trans insaturés était associée à un risque élevé d'endométriose à long terme. (69)
- Savaris et al (2011) n'ont pas montré de corrélation entre la gravité de l'endométriose et le taux de phospholipides sanguin. Ils ont conclu qu'à priori ce n'est pas un marqueur de la maladie contrairement au ratio suivant : EPA / AA [acide eicosapentaénoïque (EPA) qui est un AG oméga 3 – l'AA (acide arachidonique) qui est un oméga 6] qui est directement corrélé de manière significative à la gravité de la maladie. Ce résultat est surprenant, l'hypothèse de départ des chercheurs selon laquelle les omégas 3 sont protecteurs et les omégas 6 aggravent la maladie s'est révélée fausse. (67,69)
- Dans l'étude NSHII, l'acide palmitique qui est un AGS et les AG trans sont associés à un risque accru d'endométriose alors que les AG oméga 3 diminuent le risque de la maladie. (67)

h) Les produits laitiers et la vitamine D

Une étude publiée par Harris et Al (2013) basée sur les données de la NSHII suggère qu'une consommation élevée de produits laitiers ainsi que des concentrations sériques élevées en vitamine D seraient liées à un faible risque de développer une endométriose. Les femmes qui consommaient plus de trois portions de produits laitiers par jour avaient un risque 18% plus faible de développer une endométriose en comparaison aux femmes qui en consommaient au maximum deux par jour. Les femmes qui avaient la plus forte concentration sérique de 25-OH vitamine D avaient 24% de risque en moins de développer la maladie. (67)

Une étude publiée en 2019, basée sur les données de la NSHII confirme que la consommation de produits laitiers est un facteur protecteur de l'endométriose. L'étude s'est intéressée à la consommation de produits laitiers à l'adolescence. Les adolescentes qui consommaient au moins deux portions de yogourt par semaine avaient 29% de risque en moins de se voir diagnostiquer une endométriose, confirmée par laparoscopie, à l'âge adulte par rapport à

celles qui en consommaient moins d'une par semaine. Les résultats étaient similaires avec la crème glacée : les adolescentes qui en consommaient au moins une portion par jour avaient un risque de diagnostic d'endométriose à l'âge adulte réduit de 38% par rapport à celles qui en consommaient moins d'une par semaine. (70)

i) La caféine

Les études sont contradictoires : (19,67)

- Lucero et al (2001) estiment que la consommation de caféine augmente les concentrations en œstrogènes ce qui pourrait augmenter le risque d'endométriose.
- Chiaffarino et al (2014) concluent qu'il n'y a pas de preuves suffisantes d'une corrélation entre la consommation de caféine et l'endométriose.

j) L'alcool

Les études sont également contradictoires. (67)

- Britton et al (2000), Parrazini et al (2004) et Savaris et al (2011) n'ont pas trouvé de lien entre la consommation d'alcool et l'endométriose.
- Dans l'étude cas-témoins de Matalliotakis et al (2008), la consommation d'alcool était significativement plus élevée chez les femmes malades.
- Dans les études de Travert et al (2010) et Heilier et al (2006), il y avait un pourcentage de femme consommant de l'alcool plus important dans le groupe de malade que dans celui des témoins.

k) Les vitamines et la L-carnitine

Mier-Cabrera et al (2008) ont mis en avant une consommation plus faible en vitamines A, C et E ainsi qu'en zinc et cuivre dans le groupe des femmes malades par rapport aux femmes témoins.

Darling et al (2013) montrent que la consommation de produits riches en vitamines C, E et acide folique est inversement proportionnelle au risque de développer l'endométriose. (67)

L'ingestion de L-carnitine chez des souris entraîne une endométriose sévère, une infertilité, une augmentation de la production de cytokines, de facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire, dans le sérum et le liquide péritonéal. La L-carnitine entraîne une endométriose via une augmentation de la synthèse des prostaglandines PGE2 et induction d'un processus de sénescence immunitaire. Les compléments alimentaires à base de L-carnitine consommés par les jeunes femmes souhaitant perdre du poids et / ou pratiquer la musculation pourrait augmenter le risque de développer une endométriose. (71)

IX- Diagnostic de l'endométriose

Le diagnostic de l'endométriose est difficile car les symptômes sont peu spécifiques et l'examen clinique est souvent assez pauvre, ce qui explique que le délai entre le premier symptôme et le diagnostic soit estimé à environ sept ans. La certitude diagnostique et l'évaluation de la gravité de la maladie n'est obtenue qu'après visualisation des lésions à la chirurgie, elle nécessite l'analyse histologique d'une biopsie obtenue par cœlioscopie. La cœlioscopie à but diagnostique reste un examen «de dernière intention» dont les indications sont limitées à une persistance de symptômes évocateurs d'une endométriose et résistants au traitement médical malgré la négativité d'un bilan d'imagerie. Les approches diagnostiques non chirurgicales comme l'échographie et l'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) sont efficaces pour détecter les endométriomes mais elles sont insuffisantes pour la détection des implants endométriosiques et des adhérences péritonéales et ovariennes. Tous les examens d'imagerie nécessitent des opérateurs entraînés à diagnostiquer l'endométriose.

L'endométriose n'a pas de conséquences pathologiques systématiques. Il n'y a donc pas d'intérêt à la dépister dans la population générale ni dans les populations à risque augmenté (endométriose chez une apparentée ou des facteurs de risques menstruels type volume menstruel augmenté, cycles courts, ménarche précoce).

9.1 Les examens de première intention

Les examens de première intention pour rechercher une endométriose sont l'examen gynécologique orienté et l'échographie pelvienne. (72,73)

a) L'examen clinique

(19,72)

Trois grands types de symptômes conduisent à une consultation : les dysménorrhées intenses, les dyspareunies profondes et une infertilité. En l'absence de désir de grossesse et si les douleurs sont soulagées par des antalgiques de pallier I ou une contraception hormonale, des examens plus approfondis ne sont pas nécessaires. Par contre des signes cliniques évoquant une endométriose profonde (dyschésie et troubles fonctionnels urinaires à recrudescence menstruelle) doivent conduire le médecin à faire des examens supplémentaires. L'examen clinique repose tout d'abord sur l'anamnèse, l'interrogatoire a pour objectifs de rechercher des facteurs de risque de la maladie (endométriose avérée chez une personne apparentée, ménarche précoce, cycles menstruels courts, règles abondantes...), d'apprécier le type et le niveau de la douleur et de rechercher des éléments d'infertilité du couple.

L'interrogatoire s'accompagne d'un examen gynécologique qui comprend un examen au spéculum et un toucher vaginal pour rechercher des signes évocateurs d'endométriose :

- des lésions vaginales bleutées à l'examen au spéculum
- un utérus augmenté de volume et plus sensible
- une masse annexielle (endométriome)

- une palpation douloureuse de nodules au niveau des ligaments utérosacrés ou du cul-de-sac de Douglas
- une douleur à la mobilisation de l'utérus lors de la mise en tension des ligaments utérosacrés
- une rétroversion utérine douloureuse
- une déviation du col utérin

Un toucher rectal est également réalisé en cas de troubles digestifs et de suspicion de lésions postérieures.

b) L'échographie pelvienne abdominale

(74,75) L'échographie pelvienne abdominale est une méthode diagnostique non invasive utilisant les ultrasons et pouvant être réalisée en ambulatoire. Elle est relativement rapide à réaliser et peu coûteuse. Elle est réalisée par voie "sus pubienne". La patiente est allongée sur une table d'examen, un gel froid est appliqué sur sa peau par l'échographiste qui déplace une sonde émettant des ondes sur la zone à examiner. Il est recommandé d'avoir la vessie pleine, par contre il n'est pas nécessaire d'être à jeun. L'échographie est réalisée de préférence au début du cycle menstruel (entre le 3ème et le 5ème jour des règles) car l'endomètre est plus fin et les ovaires sont au début de la phase folliculaire. Le médecin prescripteur précise généralement sur l'ordonnance le moment du cycle où il souhaite réaliser l'examen.

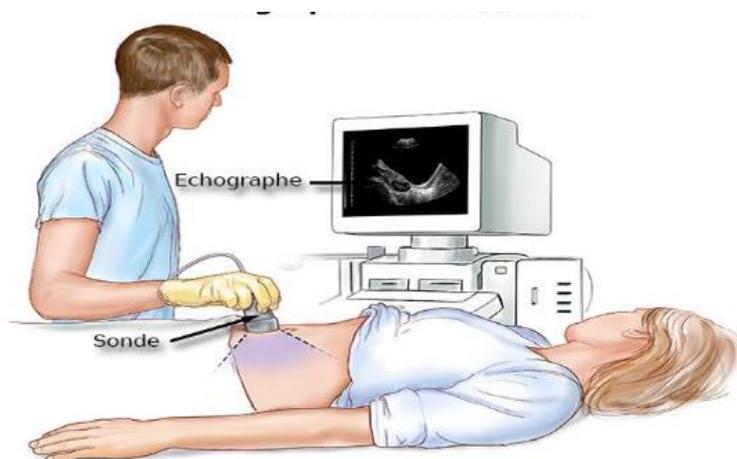


Figure 20: Echographie pelvienne abdominale. (75)

L'échographie pelvienne abdominale complétée par une échographie pelvienne par voie endovaginale permet de faire le diagnostic d'endométriome. En cas de masse ovarienne de nature indéterminée, une IRM est réalisée.

9.2 Les examens de seconde intention

a) Echographie pelvienne endovaginale

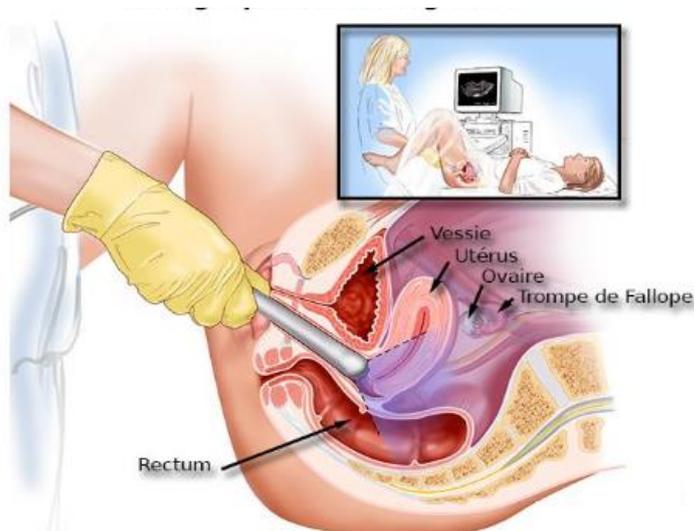


Figure 21: Echographie pelvienne endovaginale.(75)

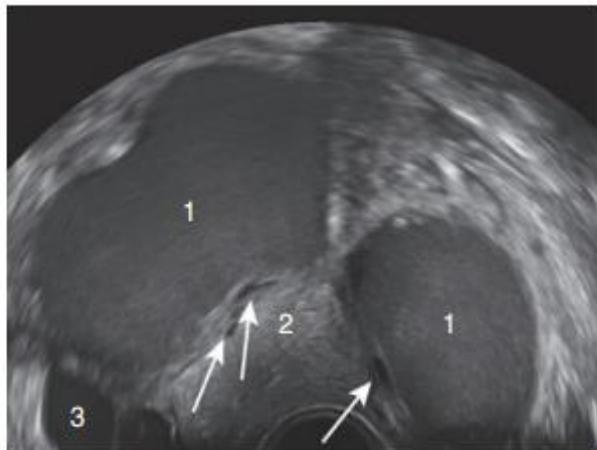
(74) Le principe est le suivant : une sonde recouvert d'un préservatif et de lubrifiant est insérée dans le vagin et émet des ultrasons qui se réfléchissent sur les parois des organes et produisent un écho, dont le retour permet d'obtenir des images de la zone examinée. Pour l'échographie endovaginale, il faut que la vessie soit vide mais il n'est pas nécessaire d'être à jeun. Cette échographie est aussi réalisée de préférence au début du cycle menstruel (entre le 3ème et le 5ème jour des règles).

Echographie pelvienne et endométriome : (70,73)

Les signes évocateurs d'un endométriome en échographie, sont listés ci-dessous et représentés sur la figure 22.

- Les endométriomes sont dans 30 à 50% des cas bilatéraux, ils sont souvent multiples au sein d'un même ovaire, donnant un aspect de kyste «multiloculaire».
- Les endométriomes sont de forme variable, rarement arrondie à cause des adhérences. Ces adhérences expliquent aussi les modifications topographiques des ovaires dans la cavité pelvienne : ils sont souvent attirés vers l'arrière et le dedans, s'accolant l'un à l'autre, à l'utérus, aux ligaments utérins, au colon et parfois aux parois pelviennes latérales.
- Plus de la moitié des endométriomes se présentent comme des kystes «en verre dépoli» uniloculaires ou de moins de quatre locules, avec ou sans papilles non vascularisées, liquidiens homogène avec des focus hyperéchogènes retrouvés au niveau de la paroi. Ces focus sont constitués de dépôts de cristaux de sel ou de

cholestérols et se forment avec le temps, ce qui permet une estimation de l'ancienneté des lésions.



[2] Deux ovaires attirés en arrière et en dehors, accolés à l'utérus

[1] Porteurs de kystes endométriosiques

[3] Entourés d'adhérences pelviennes

Figure 22: Coupe échographique endovaginale d'un endométriome.(76)

Les endométriomes des femmes plus âgées, mais non ménopausées, sont moins souvent liquidien, uniloculaire, avec un aspect «en verre dépoli» et présente plus souvent des portions solides, des cloisons ou des papilles non vascularisées.

Le diagnostic d'endométriome doit être posé avec prudence près la ménopause pour ne pas le confondre avec une tumeur maligne.

La grossesse peut modifier l'aspect des endométriomes avec plus de cloisons et dans certain cas des papilles vascularisées.

Echographie pelvienne et adénomyose

Les signes évocateurs d'une adénomyose en échographie sont un contour utérin régulier, des parois utérines asymétriques, et un myomètre hétérogène en raison des glandes endométriales présentes dans le myomètre hypertrophique. La zone de jonction endomètre/myomètre est moins visible et épaissie. L'échographie pelvienne et l'IRM pelvienne ont des performances similaires pour le diagnostic de l'adénomyose. (73)

Echographie pelvienne et endométriose profonde

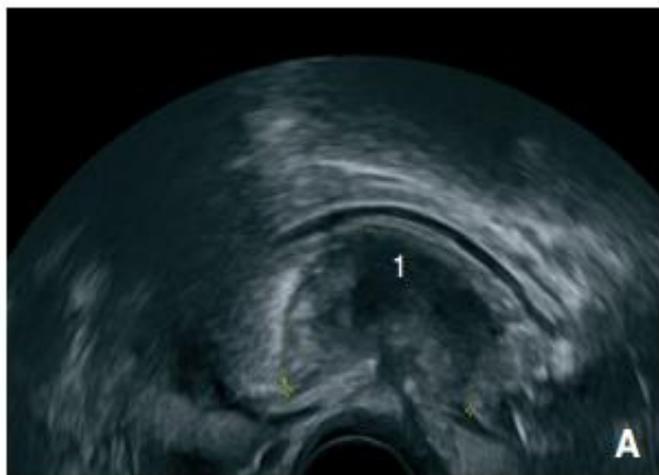
En cas d'endométriome diagnostiqué, une endométriose profonde doit être recherchée. (72,73,76)

- **Les localisations digestives** (76)

L'endométriose digestive correspond à une atteinte de la musculature pouvant s'étendre de façon variable en profondeur dans la sous-muqueuse, et rarement à la muqueuse intestinale.

L'endométriose digestive est une des formes les plus sévères d'endométriose profonde. Les principales localisations sont la charnière rectosigmoïdienne, les ligaments utérosacrés, le rectum et le colon sigmoïde.

La présence d'un épaissement progressif hypoéchogène de la musculature rectale (>3 mm) est quasiment pathognomonique d'une endométriose digestive. Cet épaissement présente une forme variable (linéaire, nodulaire, en masse) dépendante de la taille et du degré de mobilité du segment digestif atteint. Il est illustré sur la figure 23.



[1] Epaissement hypoéchogène de la paroi antérieure du rectosigmoïde chez une femme atteinte d'une endométriose profonde digestive.

Figure 23: Coupe échographique parasagittale du sigmoïde chez une femme endométriosique.(76)

L'endométriose profonde digestive

- de la charnière rectosigmoïdienne siège en regard de la région rétro-isthmique, et est associée à un épaissement d'un ou des ligaments utérosacrés
- du haut rectum siège en arrière du vagin imposant un retrait significatif de la sonde vers le bas pour ne pas passer à côté
- du colon sigmoïde siège en regard de la face postérieure du fond utérin ou éventuellement plus bas dans la cavité pelvienne. L'endométriose sigmoïdienne présente souvent un aspect arrondi en raison de la rétraction de ce segment digestif libre et mobile.

L'échographie pelvienne endovaginale est plus sensible que l'IRM pelvienne pour le diagnostic de l'endométriose du rectum et de la charnière recto-sigmoïdienne.

L'utilisation du « signe du glissement » pour diagnostiquer en échographie une endométriose profonde digestive : (77)

- Lors de l'échographie transvaginale, le médecin peut exercer une légère pression contre le col de l'utérus avec la sonde pour établir si la paroi antérieure du colon recto-sigmoïdien et du rectum glisse librement sur la face postérieure du col de l'utérus et du vagin : c'est le « signe du glissement ».

- L'utilisation du «signe du glissement» lors de l'échographie transvaginale prédit la présence de l'oblitération de la poche de Douglas chez les femmes suspectées d'endométriose, avec une sensibilité et une spécificité allant respectivement de 83% à 89% et de 92% à 97%. Un «signe de glissement» négatif est fortement associé à l'oblitération de la poche de Douglas lors de la laparoscopie et à un risque trois fois plus élevé d'endométriose profonde du rectum nécessitant une chirurgie intestinale. Il a été suggéré qu'un «signe de glissement» négatif pourrait être un test échographique utile pour la prédiction de l'endométriose profonde rectale et devrait inciter le médecin à une évaluation approfondie du compartiment postérieur.
- La combinaison de la visualisation directe des nodules rectaux / recto-sigmoïdiens et d'un «signe de glissement» est la meilleure méthode de dépistage de l'endométriose profonde rectale / rectosigmoïdienne.

- **Les localisations urinaires** (73,76)

L'endométriose urinaire atteint en premier lieu la vessie (87%), puis les uretères (11%) et les reins (2%). L'atteinte de la vessie, se définit par la présence de glandes endométriales et de stroma dans le muscle detrusor. Les atteintes urétérales sont secondaires à une lésion endométriosique extrinsèque qui comprime l'uretère ou à une lésion endométriosique urétérale intrinsèque. Les uretères sains ne sont pas visibles en échographie. Seules les dilatations urétérales secondaires à une infiltration endométriosique, le sont. Elles peuvent avoir pour conséquence, une urétéro-hydronephrose qui doit systématiquement être recherchée par échographie rénale.

L'endométriose est habituellement médiane, siégeant sur le dôme vésical et plus rarement sur la face postérieure de vessie. La présence d'une endométriose vésicale latéralisée peut être présente dans deux circonstances: une déviation latérale de l'utérus entraînant un déplacement latéral relatif du cul-de-sac vésico-utérin ou une atteinte endométriosique concomitante de l'un ou des deux ligaments ronds de l'utérus (qui relie le canal inguinal au corps utérin à proximité des trompes).

Les performances de l'échographie pelvienne dans le diagnostic de l'endométriose profonde antérieure (cloison rectovaginale et vessie) montrent une sensibilité (taux de vrais positifs) très variable comprise entre 15 et 100% mais une excellente spécificité (taux de vrais négatifs) comprise entre 98 et 100%. La normalité de l'échographie ne permet pas d'exclure une endométriose profonde antérieure.

L'échographie endovaginale a une sensibilité modeste (62%) et une spécificité excellente (100%) pour le diagnostic de l'endométriose vésicale ainsi qu'une bonne sensibilité (92%) pour le diagnostic de l'endométriose urétérale.

L'échographie rénale par voie abdominale diagnostique de façon fiable les dilatations pyélocalicielles.

b) L'IRM

L'IRM est une technique d'imagerie médicale non invasive utilisant un aimant puissant qui va générer un champ magnétique ayant une action sur les ions hydrogènes contenus dans l'eau du corps. L'appareil est constitué d'un tunnel à l'intérieur duquel se trouve l'aimant qui entoure le lit d'examen où s'allonge le patient. Un ordinateur reconstitue les images obtenues en 2D ou en 3D. L'IRM pelvienne est un examen de plus en plus prescrit pour rechercher une endométriose, mais son résultat dépend beaucoup de la qualité de l'examen et de l'expérience du médecin qui le réalisera. (78)

L'examen n'est pas douloureux hormis la pose d'un petit cathéter dans le bras pour permettre l'injection d'un produit de contraste (le gadolinium qui ne fait pas mal ni ne chauffe lorsqu'on l'injecte). Il est recommandé de faire l'IRM pelvienne avec une vessie semi-pleine pour ne pas gêner l'interprétation. (72,78,79)

Les performances de l'IRM dans le diagnostic de l'endométriose :

- L'IRM pelvienne peut-être considérée comme une technique diagnostique équivalente à la chirurgie pour le diagnostic des endométriomes. La sensibilité et la spécificité sont supérieures à 90%. (79)
- Une IRM pelvienne négative permet d'exclure le diagnostic d'endométriose pelvienne profonde tout comme la chirurgie alors qu'une IRM pelvienne positive ne permet pas de poser un diagnostic de certitude car le taux de faux positifs est d'environ 23%. (79)
- L'IRM pelvienne est moins sensible que l'échographie pelvienne pour diagnostiquer une atteinte des ligaments utérosacrés, du vagin, de la cloison rectovaginale et du rectosigmoïde. (79)
- L'IRM pelvienne présente des limites pour la détection des atteintes digestives et urinaires (76)
- L'IRM pelvienne peut détecter les implants péritonéaux superficiels s'ils sont suffisamment volumineux, mais la sensibilité est mauvaise et la cœlioscopie reste nécessaire. (76)
- Les adhérences peuvent être visualisées directement ou indirectement (on visualise la modification des rapports anatomiques des organes) par échographie ou IRM mais la cœlioscopie permet une meilleure observation. (76)

9.3 Les examens de troisième intention

a) Echoendoscopie rectale et colo-scanner

Lorsque les examens de seconde intention ne permettent pas de conclure sur l'atteinte du colon par l'endométriose profonde, les examens de troisième intention sont l'échoendoscopie rectale pour les localisations recto-sigmoïdiennes ou le colo-scanner pour les localisations

coliques plus en amont. Il n'y a pas lieu de faire une coloscopie en cas de suspicion d'endométriose rectosigmoïdienne. (72)

Echoendoscopie rectale : La patiente est en décubitus latéral gauche sur la table d'examen, les genoux repliés sur la poitrine. Le praticien introduit dans le rectum une sonde recouverte d'un préservatif et de lubrifiant.

Colo-scanner : technique d'imagerie utilisant les rayons X et permettant la visualisation du colon par voie externe. C'est un examen non invasif. Pour visualiser correctement les lésions d'endométriose, le colon doit être propre : des laxatifs et un régime sans résidus sont prescrits à la patiente la veille de l'examen.

b) Cœlioscopie

La laparoscopie, également appelée cœlioscopie, consiste à pratiquer de petites incisions sur la paroi abdominale afin d'y introduire un endoscope (petit tube souple muni d'une source lumineuse et d'une caméra), ainsi que des instruments chirurgicaux pour réaliser des biopsies avec examen anatomopathologique. Elle permet l'observation des différents organes digestifs, génitaux et urinaires. C'est un examen invasif qui a une sensibilité de 97%, mais une spécificité de seulement 77% dans l'endométriose. Cet examen est à la fois diagnostique et opératoire puisque dans le même temps l'opérateur pourra réaliser l'exérèse des lésions.

Lorsque l'imagerie objective une endométriose sur des éléments caractéristiques et spécifiques (endométriome et/ou lésions profondes), il n'y a pas lieu de réaliser une cœlioscopie dans le seul but de confirmer le diagnostic. (72)

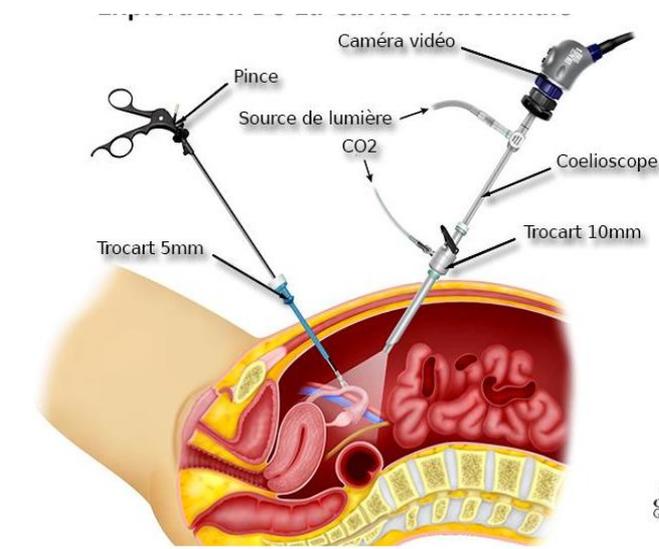


Figure 24: Coelioscopie. (80)

PARTIE II : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE
L'ENDOMETRIOSE

L'endométriose nécessite un suivi médical à vie et une prise en charge uniquement lorsqu'elle a un retentissement fonctionnel, qu'elle est responsable d'une infertilité ou lorsqu'elle entraîne une altération du fonctionnement d'un organe. La prise en charge est principalement basée sur les traitements médicaux et chirurgicaux même si de nombreuses thérapies complémentaires alternatives tendent à voir le jour. Elle est multidisciplinaire et personnalisée puisqu'il n'existe pas une endométriose mais des endométrioses, soit autant de forme de la maladie que de femmes atteintes.

A ce jour, les traitements médicaux permettent de soulager les douleurs et de ralentir ou stopper l'évolution de la maladie, mais il n'existe ni traitement préventif ni traitement curatif. Les deux grandes catégories de traitements médicaux utilisés sont les antalgiques et les traitements hormonaux.

Le Paracétamol, antalgique de référence utilisé en première intention, n'est pas efficace contre les douleurs liées à l'endométriose, les antalgiques de paliers II (codéine et tramadol) et III (morphine) n'ont pas été évalués dans cette indication, ils ne sont donc pas utilisés. Les AINS sont utilisés ponctuellement pour soulager les dysménorrhées. (81)

Nous savons depuis longtemps que la grossesse et la ménopause améliorent les symptômes de l'endométriose ainsi les traitements hormonaux utilisés dans le cadre de l'endométriose ont pour objectif de simuler ces états. Les médicaments disponibles sont les contraceptifs œstroprogestatifs ou progestatifs, le danazol et les agonistes / antagonistes de GnRH. Ils inhibent la synthèse des gonadotrophines, mettent les ovaires au repos, induisent une hypoestrogénie ainsi qu'une aménorrhée.

Lorsque l'endométriose est sévère, que les traitements médicaux ne parviennent pas à soulager les douleurs ou encore lorsque les lésions entraînent des complications graves ou une infertilité, la chirurgie est recommandée. Elle peut être « conservatrice » (les lésions sont éliminées sans enlever d'organe) ou « totale » (des organes sont enlevés). Le choix du traitement chirurgical doit être guidé par la sévérité, la localisation des lésions d'endométriose, l'intensité, le type de douleurs ressenties par la patiente, l'efficacité et les effets secondaires des traitements mais aussi par les attentes de la patiente, son âge ainsi que son éventuel désir de grossesse. (82) La chirurgie est efficace, tant sur la symptomatologie douloureuse (dysménorrhée, dyspareunies profondes, dyschésie et les douleurs pelviennes chroniques non cycliques) que sur l'infertilité mais elle entraîne des gestes invasifs et des complications comme une atteinte de la réserve ovarienne. (83)

Chez environ 30% des patientes, les douleurs persistent malgré les interventions médicales et chirurgicales, ce qui explique le recours aux thérapies complémentaires alternatives (84).

Dans un premier temps seront exposés les traitements médicaux : les AINS, les œstroprogestatifs, les progestatifs, le Danazol et les analogues de GnRH. Ensuite nous verrons la prise en charge chirurgicale de l'adénomyose, de l'endométriose profonde urinaire et digestive, de l'endométriose ainsi que la chirurgie radicale. Nous terminerons par présenter des traitements complémentaires alternatifs: l'homéopathie, la phytothérapie, l'aromathérapie, l'acupuncture et la moxibustion, l'ostéopathie, la stimulation électrique transcutanée, l'activité physique et les cures thermales.

A- LES TRAITEMENTS MEDICAUX

I- Recommandations de bonnes pratiques de la HAS

Selon les recommandations de bonne prise en charge de l'endométriose douloureuse émises par la HAS en 2017, les traitements hormonaux de première intention sont la contraception par œstroprogestatifs ou le dispositif intra-utérin au Lévonorgestrel (**MIRENA**). Les traitements hormonaux de deuxième intention sont la contraception microprogestative orale au Désogestrel (**OPTIMIZETTE, CERAZETTE**), l'implant à l'Etonogestrel (**NEXPLANON**), les analogues de GnRH en association à une add-back thérapie ou le contraceptif macroprogestative à base de Diénogest (**DIMETRUM**). Le choix du traitement est fonction des contre-indications, des effets indésirables potentiels, des traitements antérieurs et des préférences de la patiente. Il résulte d'un dialogue entre le médecin et la patiente qui doit avoir une information éclairée sur les alternatives thérapeutiques, les risques de récives et les effets indésirables. (82)

La HAS a également fait des recommandations pour la prescription des traitements hormonaux chez les patients qui subissent une chirurgie de l'endométriose. Elle recommande, de manière non systématique, un traitement hormonal en préopératoire afin de prévenir le risque de complication chirurgicale, de faciliter la chirurgie, ou de diminuer le risque de récive de l'endométriose. En post-opératoire et en l'absence de désir de grossesse et de contre-indications, elle recommande la prescription d'un traitement hormonal (contraception œstroprogestative ou dispositif intra-utérin au lévonorgestrel en première intention), en administration continue en cas de dysménorrhées, pour réduire le risque de récive douloureuse et améliorer la qualité de vie des patientes. (82)

Dans le cas d'une chirurgie d'endométriome, elle recommande, en l'absence de désir de grossesse et de contre-indications, la prescription d'une contraception estroprogestative en postopératoire afin de de prévenir le risque de récive. Son effet protecteur est observé tant que le traitement est suivi, il n'existe pas d'effet rémanent à distance. Les données comparant un schéma de prise continu et cyclique sont contradictoires Par contre, il n'y a pas lieu de prescrire des analogues de GnRH en postopératoire car ils n'ont pas montré d'efficacité dans cette indication. (82,85)

Chez l'adolescente ayant une endométriose douloureuse, la HAS recommande la prescription d'une contraception œstroprogestative ou microprogestative en première intention, et en l'absence de contre-indication. Dans cette population, en raison des risques de déminéralisation osseuse, il n'y a pas lieu de prescrire des analogues de GnRH en première intention. S'ils sont nécessaires, la jeune femme doit être âgée d'au moins seize ans (dix-huit ans selon l'AMM). (85)

Il faut savoir que les traitements hormonaux proposés n'ont, hormis le **DANATROL**, les analogues de la GnRH et certain macroprogestatifs, pas d'AMM spécifique dans l'endométriose.

II- Les AINS avant une AMM dans le traitement des dysménorrhées

2.1 Les place des AINS dans la stratégie thérapeutique

Les AINS sont utilisés, en l'absence de contre-indication, en première intention pour soulager les dysménorrhées pour lesquelles leur efficacité a été démontrée. Toutefois, on estime à environ 18% les femmes dysménorrhéiques qui ne répondent pas ou pas suffisamment aux AINS. Il n'y a aucune preuve d'efficacité dans les symptômes douloureux généraux de l'endométriose. (86,87).

Le traitement doit être débuté dès le premier jour des règles et être poursuivi 48 à 72 heures. En cas d'échec après trois mois de traitement, un bilan plus complet de la douleur et un autre traitement sont proposés. En raison de leurs effets indésirables, ils ne sont pas recommandés au long cours mais ils peuvent être utilisés ponctuellement, associés ou non à un traitement hormonal. Aucune étude n'a montré de supériorité d'un AINS par rapport à un autre. (86,88)

2.2 Mécanisme d'action des AINS

(87,89)

Dans l'endométriose, l'expression du gène COX2 est augmentée sous l'effet de l'hyperoestrogénie entraînant une sur-expression de l'enzyme COX 2 dans l'endomètre et les lésions endométriosiques ectopiques. Ainsi il y a une production accrue de prostaglandines ce qui augmente la contractibilité utérine provoquant des crampes douloureuses via des élévations temporaires de la pression utérine, responsable des dysménorrhées. Les AINS sont utilisés pour réduire les douleurs dans l'endométriose, ce sont des inhibiteurs réversibles de l'enzyme COX présente sous deux isoformes chez l'homme :

- COX 1 qui est constitutive, ubiquitaire, son expression est constante. Elle est impliquée dans la production de prostaglandines à fonctions protectrices au niveau vasculaire (plaquettes sanguines, cellules endothéliales), au niveau de l'estomac et au niveau rénal. C'est l'inhibition de COX 1 qui est responsable des effets indésirables des AINS.
- COX2 est principalement induite lors des phénomènes inflammatoires, son inhibition est responsable des effets thérapeutiques des AINS.

L'enzyme COX transforme l'acide arachidonique (provenant des phospholipides membranaires) en prostaglandines, prostacyclines et thromboxane A2. Les AINS, en bloquant l'enzyme COX, inhibent le métabolisme de l'acide arachidonique et diminuent la synthèse des prostaglandines responsables des dysménorrhées, mais aussi celles des prostacyclines et de la thromboxane A2. Le mécanisme d'action des AINS est illustré sur la figure 25.

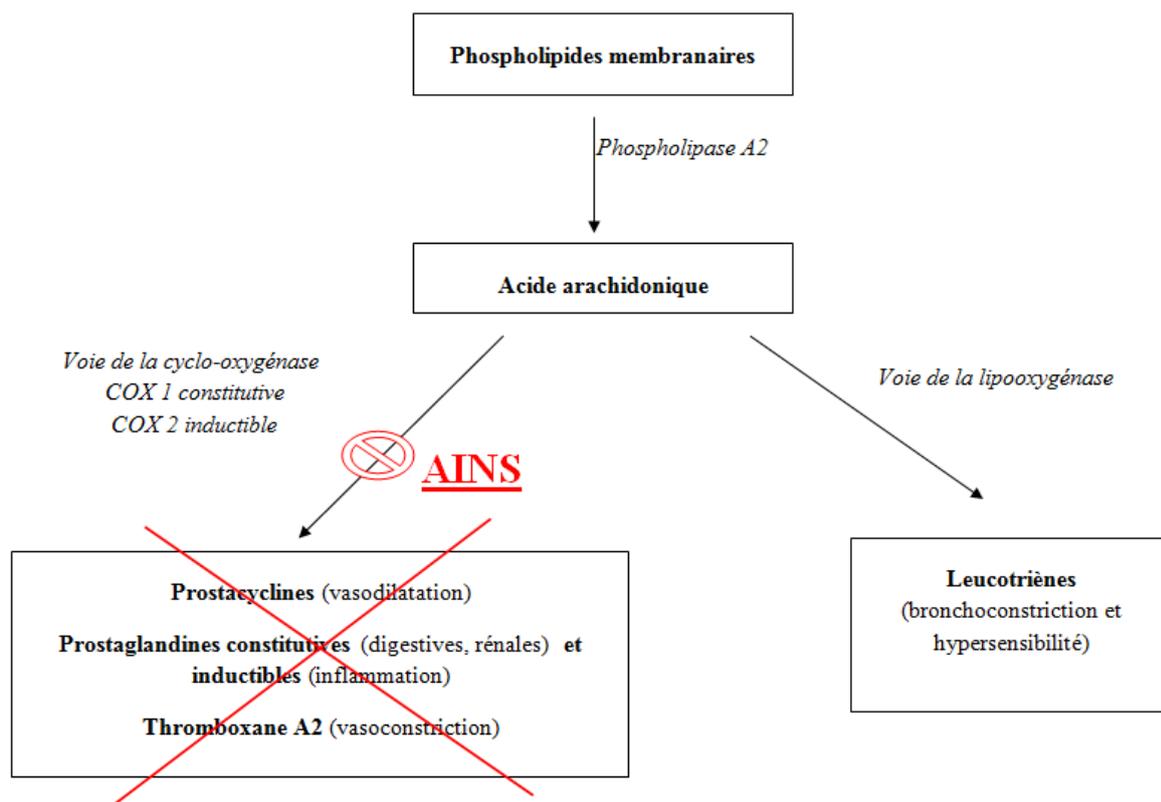


Figure 25: Schéma du mécanisme d'action simplifié des AINS.

2.3 Les molécules disponibles et leur utilisation dans l'endométriose

Tableau 1: Liste des AINS disponibles en France en juillet 2020.(90)

<u>Dénomination Commune Internationale</u>	<u>Principaux noms commerciaux</u>	<u>Posologie dans le traitement des dysménorrhées</u>
Acide méfénamique	PONSTYL ® 250 mg gélule	Jusqu'à 1500 mg par jour en 3 prises. A partir de 12 ans. Prendre de préférence au cours des repas.
Acide tiaprofénique	SURGAM ® 100 et 200 mg comprimé sécable + les génériques	Jusqu'à 600 mg par jour en 3 prises (2 comprimés de 100 mg ou 1 comprimé de 200 mg trois fois par jour) dès 15 ans. Maximum 300 mg par jour en 3 prises dès 30 kg soit environ 10 ans.

		Prendre de préférence au cours des repas.
Alminofène	MINALFENE ® 300 mg comprimé pelliculé	Maximum 900mg par jour en trois prises dès 15 ans. Prendre de préférence au cours des repas.
Diclofénac	VOLTARENE ® 25 et 50 mg comprimé gastro-résistant + les génériques	100 mg par jour en deux prises (soit 2 comprimés de 25 mg ou 1 comprimé de 50 mg matin et soir) dès 15 ans. Prendre de préférence au cours des repas.
Flurbiprofène	ANTADYS ® 100 mg comprimé CEBUTID ® 50 et 100 mg comprimé	100 mg (soit 2 comprimés de 50 mg ou 1 comprimé de 100 mg) deux ou trois fois par jour dès 15 ans. Prendre de préférence au cours des repas.
Ibuprofène	ADVIL ® 100, 200 et 400 mg comprimé BRUFEN ® 400 mg comprimé INTRALGIS ® 200 mg comprimé NUROFEN ® 200 mg et 400 mg comprimé + les génériques	400 mg une à trois fois par jour dès 15 ans. Sans dépasser 1600 mg par jour. Prendre de préférence au cours des repas.
Naproxène	APRANAX ® 275 et 550 mg comprimé pelliculé sécable NAPROSYNE ® 250 et 500mg comprimé + les génériques	2 comprimés de 550mg ou 4 comprimés de 275 mg, soit 1100 mg par jour en 1 ou 2 prises. 2 comprimés de 500 mg ou 4 comprimés de 250 mg, soit 1000 mg par jour en 1 ou 2 prises. Prendre de préférence au moment des repas.

2.5 Les effets indésirables

(89) Tous les AINS peuvent être responsable d'une réaction d'hypersensibilité avec atteinte cutanéomuqueuse de gravité variable pouvant aller du simple urticaire au syndrome de Stevens-Johnson ou au syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique) mais aussi d'œdème de Quincke, de syndrome de Reye (encéphalopathie d'origine hépatique touchant principalement les enfants atteints de virose) et d'asthme. C'est effets secondaires sont la conséquence du déplacement du métabolisme de l'acide arachidonique vers la formation de leucotriènes par la voie des lipo-oxygénases.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les troubles fonctionnels digestifs type nausées, vomissements, diarrhées, gastrite, ulcère, hémorragies du tube digestif (hémorragies extériorisées type hématomèse ou méléna mais aussi des hémorragies occultes pouvant être responsable d'anémie si elles sont chroniques). La toxicité digestive est directe (lié à l'acidité des AINS) et indirecte (liée à l'inhibition de COX1 et à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines PGE2 au niveau de l'estomac). Les effets indésirables digestifs graves sont notamment favorisés par les fortes doses, l'association (non recommandée) de plusieurs AINS et leur utilisation prolongée. Le risque hémorragique est accru par l'association aux anticoagulants et aux antiagrégants plaquettaires.

L'inhibition des prostaglandines rénales par les AINS peut conduire à une baisse du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire. Les AINS peuvent favoriser l'apparition d'une insuffisance rénale, d'une hyperkaliémie et d'une protéinurie, essentiellement au cours des situations pathologiques où le système rénine-angiotensine est fortement stimulé (insuffisance rénale, hyperkaliémie, protéinurie). Ces effets sont majorés en cas de cardiopathie ou de néphropathie préexistantes, d'hypovolémie ou de traitement par diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou sartans. Ces insuffisances rénales sont généralement rapidement réversibles à l'arrêt du traitement.

Ils peuvent également être responsable anomalies de la NFS (anémie, neutropénie, thrombopénie) et d'une augmentation des transaminases.

2.6 Les contre-indications

Tous les AINS sont contre-indiqués en cas :

- D'antécédents d'allergies ou d'asthme provoqué par un AINS ou l'aspirine
- D'antécédents d'hémorragies ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS
- D'ulcère gastro-duodéal évolutif ou d'antécédents
- D'hémorragies évolutives
- D'infections virales
- Lors du troisième trimestre de grossesse et pendant l'allaitement
- D'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque sévère

III- Les contraceptifs œstroprogestatifs

3.1 Utilisation et efficacité dans l'endométriose

(81,85,86,88)

La contraception estroprogestative est considérée par plusieurs auteurs, principalement anglo-saxons, comme le traitement de choix de l'endométriose de la femme jeune. Elle a démontré son efficacité sur les dysménorrhées, les douleurs pelviennes profondes et les dyspareunies. Six mois après l'arrêt du traitement, la symptomatologie douloureuse réapparaît cependant chez la majorité des patientes.

Les contraceptifs œstroprogestatifs ont un triple mécanisme d'action, on parle des trois verrous (voir figure 26) :

- L'action principale du progestatif est le blocage de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Il freine la sécrétion hypophysaire des gonadotrophines (LH et FSH) et inhibe leur libération en période pré-ovulatoire, d'où le blocage de l'ovulation. L'ovaire est ainsi mis au repos et la sécrétion endogène des hormones ovariennes (estrogène et progestérone) est diminuée.
- Le progestatif a deux cibles secondaires : il agit au niveau du col utérin pour rendre la glaire cervicale plus visqueuse ce qui bloque le passage des spermatozoïdes donc la fécondation et il modifie le développement de l'endomètre la rendant impropre à la nidation.

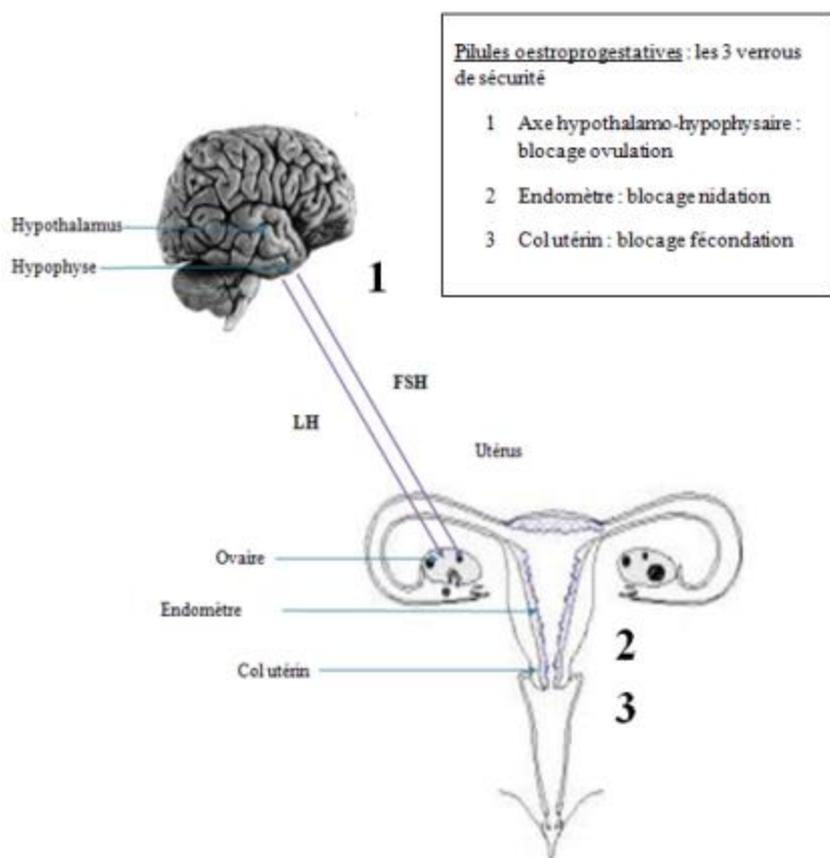


Figure 26: Schéma modifié du mécanisme d'action des contraceptifs œstroprogestatifs.(81)

Les bénéfices de la contraception œstroprogestative dans l'endométriose sont multiples :

- Elle réduit ou supprime le flux menstruel et donc le risque de reflux menstruel de cellules endométriales.
- Elle inhibe l'ovulation et donc le risque de formation d'un endométriome car il est probable qu'il se forme à partir de follicule ovarien
- Elle provoque également, une diminution de la prolifération cellulaire combinée à une apoptose accrue conduisant à une décidualisation des implants endométriosiques.

Aucun argument ne permet de penser qu'une association est plus efficace qu'une autre pour la suppression des douleurs. En cas d'échec après trois mois de traitement, la contraception orale ne doit pas être poursuivie. Aucune étude n'a démontré de supériorité d'une contraception œstroprogestative par voie orale par rapport à une autre voie d'administration. Toutefois, en cas d'atteinte rectovaginale, la voie vaginale doit être préférée.

Il n'existe pas de preuve d'une supériorité d'un schéma de prise continue par rapport à un schéma cyclique chez les patientes non opérées, toutefois en pratique clinique, une prise continue est souvent préférée car elle entraîne une aménorrhée donc une suppression des dysménorrhées.

En post-opératoire, l'administration d'une contraception œstroprogestative est plus rapidement efficace en administration continue pour diminuer la récurrence de la dysménorrhée, qu'en administration cyclique. Son efficacité sur la récurrence des douleurs pelviennes non-cycliques et des dyspareunies reste discutée.

3.2 Les molécules disponibles et leur utilisation dans l'endométriose

Les médecins privilégient (88):

- Les contraceptifs dits mini-dosés (contenant 20 µg d'éthinylestradiol) car ils sont associés à un risque plus faible d'IDM, d'AVC et d'embolie pulmonaire
- Les contraceptifs contenant des progestatifs de première (Noréthistérone) ou seconde génération (Norgestrel ou Lévonorgestrel) plutôt que des progestatifs de troisième (Désogestrel, Norgestimate, Gestodène) et quatrième (Drospirénone) génération qui exposent à un risque plus faible d'accidents thrombo-emboliques veineux
- Les contraceptifs œstroprogestatifs oraux plutôt que le dispositif transdermique ou l'anneau vaginal

Les contraceptifs œstroprogestatifs sont utilisés en première intention dans le traitement de l'endométriose mais ils n'ont pas d'AMM dans cette indication.

a) Les pilules estroprogestatives

Les spécialités disponibles sont présentées dans le tableau 2 ci-dessous.

Le pharmacien devra expliquer certains points à la patiente :

Quand débiter la contraception ? Prise du premier comprimé le premier jour des règles (méthode dite « quick start ») ou n'importe quel jour du cycle mais en associant une contraception mécanique pendant sept jours.

Comment prendre la contraception ? Tous les jours à la même heure. La patiente peut mettre une alarme ou l'associer à un geste de la vie courante pour ne pas l'oublier. Le pharmacien peut conseiller une prise le matin, ce qui permet en cas d'oubli, de prendre le comprimé oublié dans la journée.

Que faire en cas d'oubli ?

- Si l'oubli est inférieur à douze heures, prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre normalement la prise des comprimés restant sur la plaquette à l'heure habituelle (deux comprimés peuvent être pris le même jour).
- Si l'oubli est supérieur à douze heures, l'effet contraceptif n'est plus assuré. La patiente doit prendre immédiatement le comprimé oublié et le suivant à l'heure habituelle puis poursuivre la prise normalement jusqu'à la fin de la plaquette. Si l'oubli a lieu pendant les sept derniers comprimés actifs, supprimer l'intervalle sans hormone (en jetant les comprimés placebo si nécessaire) et enchaîner directement avec une autre plaquette. Associer une contraception mécanique pendant sept jours.
- Si un rapport sexuel non protégé a eu lieu dans les cinq jours précédent l'oubli, prendre une contraception d'urgence et utiliser une contraception mécanique jusqu'au cycle suivant.

	Marque de Pilule	Nombre de Comprimés	Oestrogène En microg/m/comp	Progestatif En microgr/comp
Pilule De 2eme Génération	Leeloo Gé / Lovavulo G	21	20 Ethynilestradiol	100 lévonorgestrel
	Optilova	21 blancs actifs 7 rouges inactifs	20 Ethynilestradiol	100 lévonorgestrel
	Minidril / Ludéal G	21	30 Ethynilestradiol	150 lévonorgestrel
	Optidril	21 jaunes actifs 7 rouges inactifs	30 Ethynilestradiol	150 lévonorgestrel
	Adépal / Pacilia G	7 blancs 14 orangés	30 Ethynilestradiol 40 Ethynilestradiol	150 lévonorgestrel 200 lévonorgestrel
	Trinordiol / Daily G Evanecia	6 orangés 5 blancs 10 jaunes	30 Ethynilestradiol 40 Ethynilestradiol 30 Ethynilestradiol	50 lévonorgestrel 75 lévonorgestrel 125 lévonorgestrel
Pilule de 3eme Génération	Mélodia / Minesse	24 jaunes actifs 4 blancs inactifs	15 Ethynilestradiol	60 gestodène
	Varnoline continu	21 jaunes actifs 7 blancs inactifs	30 Ethynilestradiol	150 désogestrel
	Méliane / Carlin-20 Harmonet /	21	20 Ethynilestradiol	75 gestodène
	Mercilon / Cyléane 20 / Desobel Gé 20	21	20 Ethynilestradiol	150 désogestrel
	Minulet / Carlin 30	21	30 Ethynilestradiol	75 gestodène
	Varnoline Desobel Gé 30	21	30 Ethynilestradiol	150 désogestrel
	Perléane	6 beiges 5 marrons 10 blancs	30 Ethynilestradiol 40 Ethynilestradiol 30 Ethynilestradiol	50 gestodène 70 gestodène 100 gestodène
Triafémi	7 blancs 7 bleu ciel 7 bleu foncé	35 Ethynilestradiol 35 Ethynilestradiol 35 Ethynilestradiol	75 gestodène	
Pilule de 4eme Génération ou Nouveau Progestatif	Jasmine	21	30 Ethynilestradiol	3 drospirénone
	Jasminelle	21	20 Ethynilestradiol	3 drospirénone
	Jasminelle continu	21 jaunes actifs 7 blancs inactifs	20 Ethynilestradiol	3 drospirénone
	Yaz	24 jaunes actifs 4 blancs inactifs	20 Ethynilestradiol	3 drospirénone
Autres Pilules	Diane 35 / Holgyème Lumalia / Evépar Minerva	21	35 Ethynilestradiol	2 acétate de cyprotérone
	Belara	21	30 Ethynilestradiol	2 acétate de chlormadinone
Oestrogène «naturel»	Qlaira	2 jaunes foncés 5 rouges 17 jaunes clairs 2 rouges foncés 2 blancs inactifs	3 valérate d'estradiol 2 valérate d'estradiol 2 valérate d'estradiol 1 valérate d'estradiol 0 valérate d'estradiol	0 dienogest 2000 dienogest 3000 dienogest 0 dienogest 0 dienogest
	Zoely	24 blancs actifs 4 jaunes inactifs	1500 estradiol	2500 nomegestrel acétate

Tableau 2: Liste des pilules oestroprogestatives commercialisées en juillet 2020.

b) L'anneau contraceptif vaginal

(91,92)

L'anneau vaginal **NUVARING®** contient de l'éthinyl estradiol et de l'étonogestrel. Chaque anneau libère 15 µg d'éthinylestradiol et 120µg d'étonogestrel par 2 heures.

Le pharmacien devra expliquer certains points à la patiente :

Quand débiter la contraception ? Application du premier anneau vaginal le premier jour des règles (« méthode quick start ») ou n'importe quel jour du cycle en associant une contraception mécanique pendant sept jours. Un anneau doit être mis chaque semaine pendant trois semaines consécutives (J1 – J8 – J15) puis il y a une semaine d'arrêt (sauf en cas de schéma d'administration continue ou un quatrième anneau sera posée à J22). Sept jours après le retrait, un nouvel anneau doit être inséré, que les menstruations soient terminées ou pas.

Comment mettre l'anneau vaginal ? Rappeler à la patiente de se laver les mains avant d'insérer/ retirer l'anneau. La patiente choisit la position la plus confortable pour la mise en place de l'anneau, elle le retire de son sachet et vient le pincer entre le pouce et l'index avant de l'insérer dans le vagin. Un applicateur **NUVARING** (non fourni avec l'anneau) peut aider à la mise en place. Quand l'anneau est en place, la patiente ne doit ressentir ni gêne ni douleurs, si c'est le cas, elle doit modifier légèrement sa position jusqu'à ce que cela soit confortable. Il faut rassurer la patiente, la position de l'anneau dans le vagin n'a pas importance pour l'effet contraceptif. Pour retirer l'anneau, passer l'index dans l'anneau ou le saisir entre l'index et le majeur et le tirer en dehors du vagin.

Que faire en cas d'expulsion de l'anneau? Si l'anneau est resté en dehors du vagin pendant :

- Moins de trois heures : rincer l'anneau à l'eau froide ou tiède (mais pas chaude) puis le réinsérer dès que possible
- Plus de trois heures: rincer l'anneau à l'eau froide ou tiède (mais pas chaude) et le réinsérer dans le vagin dès que possible. L'insertion du nouvel anneau marque le début de la période suivante de trois semaines d'utilisation. Associer une contraception mécanique pendant sept jours.

c) Le dispositif transdermique

(92,93)

Le dispositif transdermique **EVRA®** contient de l'éthinylestradiol ainsi que de la norelgestromine (progestatif de troisième génération) qui confère au patch le même risque thrombo-embolique que les pilules œstroprogestatives de troisième et quatrième générations.

Le pharmacien devra expliquer certains points à la patiente :

Quand débiter la contraception ? Application du premier patch le premier jour des règles (« méthode quick start ») ou n'importe quel jour du cycle en associant une contraception mécanique pendant sept jours. Un patch doit être appliqué chaque semaine pendant trois semaines consécutives (J1 – J8 – J15) puis il y a une semaine d'arrêt (sauf en cas de schéma

d'administration continue ou un quatrième patch sera posé à J22). L'application du dispositif reprend sept jours après l'arrêt, même si les menstruations ne sont pas terminées.

Où appliquer le patch ? Pour limiter le risque de réaction cutanée, chaque nouveau patch doit être appliqué sur une zone différente non exposée au soleil (thorax, abdomen, fesse, haut de la cuisse ou du bras) mais jamais sur la poitrine. Le patch doit être appliqué sur une peau propre, sèche, non lésée et glabre. Éviter d'appliquer le patch sur un grain de beauté, sur une région soumise aux frottements (ceinture, bretelles de soutien-gorge). La patiente doit vérifier chaque jour que le patch n'est pas décollé.

Que faire en cas de décollement du patch ?

- Si le dispositif est partiellement décollé pendant moins de 24 heures, essayer de le recoller à un autre endroit, ou utiliser un nouveau dispositif qui sera enlevé à la date prévue pour le retrait de celui qui s'est décollé.
- Si le dispositif est décollé depuis plus de 24 heures, appliquer un nouveau dispositif pour une nouvelle période de sept jours. Le jour de l'application de ce nouveau dispositif sera alors considéré comme le premier jour d'un nouveau cycle de trois patch (ou quatre en cas de schéma de prise continue). Une contraception mécanique doit être utilisée pendant sept jours.

Que faire en cas d'oubli ?

- Si la patiente oublie le premier patch d'un cycle de trois patches, elle doit mettre un nouveau patch dès qu'elle s'en rend compte (la date de mise en place effective devient le nouveau premier jour du cycle) et associer une contraception mécanique pendant sept jours.
- Si l'oubli concerne le deuxième (J8) ou le troisième dispositif (J15), et que le retard est inférieur à 48 heures, appliquer un nouveau dispositif. Le dispositif suivant devra alors être mis en place à la date de changement initialement prévue. Aucun moyen contraceptif supplémentaire n'est nécessaire dans ce cas. Si le retard est supérieur à 48 heures, il est nécessaire de débiter un nouveau cycle de trois dispositifs et d'associer une contraception mécanique.

3.3 Les effets indésirables

Les signes cliniques évoquant des complications thrombo-emboliques nécessitent une consultation médicale d'urgence:

- des douleurs thoraciques violentes irradiantes vers le haut du corps
- des douleurs dans le mollet plus ou moins accompagnées d'une induration, d'une rougeur, d'une sensation de chaleur et d'un œdème qui sont les signes d'une thrombose veine profonde
- les signes cliniques d'une embolie pulmonaire, complication d'une phlébite : des douleurs thoraciques qui augmentent à l'inspiration, une dyspnée, une toux, une hémoptysie

- une élévation de la pression artérielle
- des vertiges
- des céphalées sévères et / ou inhabituelles
- des troubles du langage
- des troubles moteurs type engourdissement de la face ou d'un hémicorps

Les effets indésirables liés à l'éthinylestradiol :

- Tous les contraceptifs œstroprogestatifs, quelle que soit la voie d'administration, augmentent le risque thrombo-embolique veineux (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire). Ce risque est essentiellement lié aux œstrogènes qui perturbent la synthèse hépatique des facteurs de coagulation. Ils augmentent la synthèse des facteurs dits pro-coagulants (facteurs II, VII, X et fibrinogène), ils diminuent la synthèse des facteurs anticoagulants (protéines C et S, l'antithrombine) et ils induisent une hyperagrégabilité plaquettaire.
- Augmentation du risque thrombo-embolique artériel (IDM, AVC), augmentation de la pression artérielle
- Migraines cataméniales
- Épilepsie
- Adénome hypophysaire à prolactine
- Troubles du métabolisme glucidolipidique : hyperglycémie, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie

Les effets indésirables liés au progestatif :

- Nausées, vomissements, céphalées
- Tension mammaire
- Jambes lourdes
- Anomalies du cycle menstruel : irrégularité du cycle, des métrorragies, une aménorrhée
- Effets indésirables hyperandrogéniques : augmentation de l'appétit, prise de poids, hyperséborrhée, acné, hirsutisme, trouble de l'humeur, alopécie

Effets indésirables liés au mode d'administration du contraceptif :

- Anneau vaginal : expulsion accidentelle de l'anneau, sensation de corps étranger dans le vagin, gêne lors des rapports sexuels
- Dispositif transdermique : réaction allergique locale, décollement du patch, mastodynies (douleur localisée au niveau du sein, qui peut se manifester par une sensation de lancements, brûlures, crampes)

3.4 Les contre-indications

(81,88)

Tous les contraceptifs œstroprogestatifs sont associés à une augmentation du risque d'accident thrombo-embolique artériel ou veineux. Avant leur prescription, le prescripteur doit impérativement rechercher des facteurs de risque thrombo-embolique personnels et/ou familiaux. Chez les femmes ayant des facteurs de risque constituant une contre-indication, un autre mode de contraception devra être proposé.

Les contre-indications absolues:

- ATCD ou accident thrombo-embolique veineux ou artériel
- Troubles hépatiques sévères
- Cancer hormono-dépendant
- Saignements vaginaux inexplicables
- Age > 35 ans et tabagisme (≥ 15 cigarettes/ jour)
- Grossesse et allaitement (les six premières semaines du post-partum)
- Migraine avec aura
- Une HTA sévère et non contrôlée
- Un diabète compliqué
- Dyslipoprotéïnémie sévère

Les contre-indications relatives sont :

- Age > 40 ans : il faut évaluer les facteurs de risque cardio-vasculaires
- Tabagisme chez une femme < 35 ans
- Obésité

IV- Les progestatifs

4.1 Utilisation et efficacité dans l'endométriose

(81)

Les contraceptifs progestatifs ont une action contraceptive essentiellement périphérique. Ils agissent principalement en modifiant l'endomètre pour le rendre impropre à la nidation et en épaississent la glaire cervicale pour bloquer le passage des spermatozoïdes. Ils inhibent de façon inconstante l'ovulation.

Les femmes atteintes d'endométriose développent une résistance à la progestérone qui peut expliquer l'éventuel l'échec des thérapies contenant des progestatifs.

4.2 Les molécules disponibles et leur utilisation dans l'endométriose

Au niveau international, le progestatif le plus largement utilisé et étudié est l'acétate de médroxyprogestérone par voie orale. En France, il n'a pas d'AMM dans cette indication et les médecins préfèrent utiliser des progestatifs peu utilisés et étudiés au niveau international dans cette indication. (86)

Les molécules utilisées en France sont listées ci-dessous.

Molécules progestatives commercialisées en France ayant l'AMM pour l'endométriose :

- acétate de chlormadinone (**LUTERAN**) 5mg : 2cp/jour en traitement continu (le dosage à 10mg plus remboursé depuis 2012)
- dydrogestérone (**DUPHASTON**) 10mg : 3 comprimés par jour, en traitement continu ou discontinu (du 5e au 25e jour du cycle)
- médrogestone (**COLPRONE**) 5mg : 1 à 3 comprimés par jour du 5e au 25e jour ou traitement continu
- dienogest (**VISANNE**) 2 mg / jour en continu (**DIMETRUM** = générique) NR

Également utilisées en France hors AMM :

- l'acétate de cyprotérone (**ANDROCUR**), l'acétate de nomégestrol (**LUTENYL**)
- Microprogestatifs : dispositif intra-utérin au lévonorgestrel (**MIRENA – JAYDESS - KYLEENA**), désogestrel (**CERAZETTE - OPTIMIZETTE**), implant étonogestrel (**NEXPLANON**)

En France, le choix du progestatif repose sur plusieurs critères. Il faut choisir les progestatifs les plus antigonadotrope c'est-à-dire ceux qui ont un effet inhibiteur sur la sécrétion de FSH et

LH entraînant la mise au repos de l'ovaire (ce qui bloque l'ovulation, la sécrétion d'estradiol et de progestérone) en évitant les molécules androgéniques dont les effets néfastes sont les suivants : métrorragies, prise de poids, rétention hydro-sodée, acné, tension mammaire.

Les progestatifs les plus antigonadotropes sont ceux des groupes prégnane et norprégnane, la drospirénone, les dérivés de la testostérone et dans une moindre mesure la dydrogesterone.

Pour obtenir cet effet pharmacologique et le blocage de l'ovulation, il faut les utiliser plus de 20 jours par cycle ou en continu (pour supprimer les menstruations).

A l'effet antigonadotrope, viennent s'ajouter un effet anti-œstrogénique directe et un effet anti-inflammatoire via une action inhibitrice sur les métallo-protéases.

Le tableau qui suit montre la classification des progestatifs du plus antigonadotrope vers le moins antigonadotrope. (86)

Molécule	Dose (en mg/j per os) nécessaire à l'inhibition de l'ovulation	Nom commercial
Promégestone	0,5	Surgestone
Noréthistérone acétate	0,5	Primolut-Nor
Cyprotérone acétate	1,20	Androcur
Chlormadinone acétate	1,5 – 2	Lutéran®*
Lynestrénol	2	Orgamétril®
Nomégestrol acétate	5	Lutényl
Médrogestone	10	Colprone®*
Médroxyprogestérone acétate	10	Gestoral®
Dydrogesterone	>30	Duphaston®*
Progestérone	300	Utrogestan ¹ Estima

* Progestatifs
ayant une AMM
dans
l'endométriase
en France

Tableau 3: Tableau modifié classant les progestatifs du plus antigonadotropes au moins antigonadotropes d'après Schinder.(86)

4.3 Les effets indésirables

Pour le dispositif intra-utérin hormonal, une consultation est nécessaire en cas de signes d'infection pelvienne (douleurs, fièvre, pertes vaginales anormales) et en cas de disparition des fils.

Les effets indésirables liées au progestatif :

- Nausées, vomissements, céphalées
- Tension mammaire
- Jambes lourdes

- Anomalies du cycle menstruel : irrégularité du cycle, des métrorragies, une aménorrhée
- Effets indésirables hyperandrogéniques : augmentation de l'appétit, prise de poids, hyperséborrhée, acné, hirsutisme, trouble de l'humeur, alopecie

Effets indésirables liées au mode d'administration du contraceptif :

- Le dispositif intra-utérin : difficulté d'insertion du dispositif, expulsion du dispositif, malaise vagal, perforation utérine, grossesse extra-utérine, douleurs utérines, saignements irréguliers ou spotting fréquents les trois premiers mois de traitement, leucorrhées, infections vaginales
- L'implant sous-cutané : douleur au site d'injection, migration de l'implant

4.4 Les contre-indications

Les contre-indications absolues communes à tous les traitements hormonaux :

- Accident thrombo-embolique veineux ou artériel évolutif de moins de 6 mois
- Troubles hépatiques sévères
- Cancer hormono-dépendant
- Saignements vaginaux inexpliqués

Les contre-indications liées à la voie d'administration du dispositif utérin :

- Contre-indications: grossesse, malformation congénitale ou acquise utérine, infection pelvienne ou génitale basse en cours ou récente, endométrite du post-partum, avortement septique de moins de trois mois, cancer du col de l'utérus
- Précautions d'emploi: à éviter chez les femmes qui ont un risque infectieux augmenté (multiples partenaires sexuels) et chez celles qui ont des antécédents de grossesses extra-utérines.

(94) Depuis début 2019, les autorités de santé alertent sur le risque de méningiome sous acétate de nomégestrol (**LUTENYL®**), l'acétate de chlormadinone (**LUTERAN®**) et l'acétate de cyprotérone (**ANDROCUR®**). Ces trois molécules sont contre-indiquées en cas de méningiome ou d'antécédent de méningiome.

Une étude épidémiologique publiée en juin 2020 rapporte que l'utilisation d'une de ces molécules pendant plus de six mois multiplie le risque de développer un méningiome par 3,3. Le risque augmente avec l'âge, la durée de traitement et la dose utilisée. Les professionnels de santé doivent informer les patientes du risque. Une IRM est recommandée en cas de symptômes évocateurs de méningiome et en cas de traitement prolongé chez les femmes de plus de 35 ans.

V- Le Danazol

5.1 Utilisation et efficacité dans l'endométriose

Longtemps considéré comme le « gold standard », le danazol est le premier traitement hormonal (1971) qui a été utilisé dans l'endométriose (86), aujourd'hui son utilisation diminue dans la pratique clinique au profit des alternatives thérapeutiques. Il a une AMM pour le traitement des symptômes associés à l'endométriose et/ou pour réduire l'importance des foyers endométriosiques. Le danazol peut être associé à la chirurgie, ou être utilisé comme traitement hormonal chez les patients non répondeurs aux autres traitements. (95)

Le danazol ou 17-éthynyl-testostérone est un dérivé synthétique isoxazole de l'éthistérone.(95)

C'est une substance antigonadotrope ayant une activité androgénique et anabolisante modérée. Elle est dénuée de propriétés ostrogéniques et progestatives. Elle inhibe la synthèse et la libération des gonadotrophines hypophysaires (FSH et LH) ce qui entraîne un freinage de l'activité ovarienne avec suppression de l'ovulation, atrophie de l'endomètre et hypo-ostéogénie. L'aménorrhée obtenue et l'atrophie de l'endomètre sont utilisés dans le traitement de l'endométriose.(86,95)

5.2 Le DANATROL

(86,95)

Le seul médicament disponible sur le marché contenant du danazol est le **DANATROL®** 200 mg en gélules.

Il est recommandé de débiter le traitement au cours du 1^{er} ou du 2^e jour du cycle menstruel. Chez les femmes présentant une aménorrhée avant la mise en route du traitement, l'éventualité d'une grossesse doit être recherchée. La posologie est en général de 2 à 4 gélules/jour réparties en 2 ou 3 prises, cette posologie peut ensuite être réévaluée pour obtenir la dose minimale efficace. Une durée de traitement en continu est normalement de trois à six mois.

5.3 Les effets indésirables

Tableau 4: Les effets indésirables du DANATROL. (86)

<u>Effets hormonaux</u>	<p><i>Fréquents:</i> modification ou disparition des règles, saignements entre les règles, sécheresse ou irritation du vagin, prise de poids, modification du timbre de la voix</p> <p><i>Peu fréquents:</i> diminution du volume des seins</p> <p><i>Rares :</i> augmentation du volume du clitoris</p>
--------------------------------	--

<p><u>Affections hépatobiliaires</u></p>	<p><i>Peu fréquents:</i> ictère cholestatique</p> <p><i>Rares:</i> adénomes hépatiques.</p> <p><i>Très rares:</i> tumeurs hépatiques malignes et pélioses hépatiques observées lors de traitements au long cours (lésion vasculaire rare touchant principalement le foie, et plus rarement d'autres organes lymphoïdes)</p> <p><i>Fréquence indéterminée:</i> atteinte hépatocellulaire, atteinte hépatique mixte, insuffisance hépatique, hyperplasie nodulaire focale hépatique</p>
<p><u>Affections musculo-squelettiques et systémiques</u></p>	<p><i>Fréquents:</i> Myalgies avec parfois élévation des taux de créatine phosphokinase (CPK), arthralgies</p>
<p><u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u></p>	<p><i>Fréquents:</i> prurit, éruptions maculopapuleuses, pétéchiales, purpuriques avec ou sans fièvre, œdème facial, réaction de photosensibilité, acné, séborrhée, hirsutisme, chute de cheveux</p> <p><i>Très rares:</i> érythème polymorphe</p>
<p><u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u></p>	<p><i>Rares :</i> modifications du nombre de cellules du sanguines (thrombocytémie, polyglobulie ou au contraire leucopénie et thrombocytopénie)</p> <p><i>Très rares :</i> hyperéosinophilie, péliose splénique</p>
<p><u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u></p>	<p><i>Fréquents :</i> augmentation de la résistance à l'insuline et intolérance au glucose, augmentation de l'appétit</p> <p><i>Rare :</i> rétention hydrosodée</p>
<p><u>Affections psychiatriques</u></p>	<p><i>Fréquents :</i> labilité émotionnelle, anxiété, humeur dépressive, nervosité, modification de la libido.</p>
<p><u>Affections du système nerveux</u></p>	<p><i>Fréquents :</i> céphalées, fasciculation (contraction involontaire des muscles)</p> <p><i>Rares :</i> étourdissements, hypertension intracrânienne bénigne</p> <p><i>Très rares :</i> aggravation d'épilepsie, compression des nerfs de</p>

	l'avant-bras provoquant des engourdissements et des fourmillements (syndrome du canal carpien)
<u>Effets sur le cœur et les vaisseaux</u>	<i>Fréquents:</i> bouffées de chaleur <i>Rares:</i> palpitations, augmentation du rythme cardiaque, infarctus du myocarde, augmentation de la tension artérielle, formation d'un caillot dans une veine ou une artère
<u>Effets sur les yeux et les oreilles</u>	<i>Rares:</i> troubles de la vue vertiges
<u>Effets sur l'estomac et les intestins :</u>	<i>Fréquents:</i> nausées, pancréatite <i>Rares :</i> digestion difficile

Le **DANATROL®** doit être arrêté en cas de survenue d'effets indésirables graves cliniquement significatifs, et particulièrement en cas de :

- Virilisation (tout retard dans l'arrêt du danazol augmente le risque d'effets androgéniques irréversibles) : modification du timbre de la voix, rauçité de la voix irréversible, acné, peau grasse, hirsutisme, prise de poids, rétention hydrosodée
- Œdème papillaire, céphalées importantes et inhabituelles, troubles visuels, ou autres symptômes d'hypertension intracrânienne
- Thrombose ou maladie thrombo-embolique, douleur dans la poitrine
- Douleur dans le mollet
- Atteinte hépatique grave avec ictère (douleurs hypocondre droit, asthénie, anorexie, couleur foncée des urines, présence de sang dans les selles, jaunissement de la peau et/ou du blanc des yeux,) ou élévation des enzymes hépatiques
- Apparition ou augmentation de taille et/ou de nombre de nodules mammaires non caractérisés

Des contrôles biologiques de la fonction hépatique, de la numération formule sanguine et des plaquettes sont à prévoir ainsi qu'une échographie hépatique et splénique biannuelle pour tout traitement de plus de six mois ou pour les traitements répétés.

Les sportives doivent savoir que le **DANATROL** contient un principe actif pouvant induire une réaction positive aux tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

5.4 Les contre-indications

(86,95)

Le danazol est absolument contre-indiqué en traitement prolongé à partir de la 8^e semaine d'aménorrhée. En effet, du fait des propriétés androgéniques du danazol, des cas de virilisation du fœtus féminin ont été décrits suite à des expositions intra-utérines. Par contre, aucun effet indésirable n'a été décrit lors d'administrations brèves, ni lors d'administrations chez un fœtus de sexe masculin. En conséquence, si une grossesse débute pendant le traitement, celui-ci devra être arrêté. En cas d'exposition fortuite en cours d'une grossesse, une surveillance échographique orientée sur les organes génitaux externes est recommandée.

C'est également à cause de ses propriétés androgéniques qu'il ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Les autres contre-indications sont :

- Thrombose évolutive ou antécédents de maladie thrombo-embolique
- Porphyrie
- Insuffisance hépatique, hépatite chronique ou récente
- Insuffisance rénale ou cardiaque sévère
- Tumeur androgéno-dépendante
- Hémorragie génitale pathologique d'étiologie inconnue
- L'administration concomitante de danazol et de simvastatine est contre-indiquée : le risque de myopathie et de rhabdomyolyse est augmenté lors de l'administration concomitante de danazol et de statines qui sont tous deux métabolisées par le cytochrome P450 3A4.

Compte tenu des propriétés pharmacologiques, des interactions et des effets indésirables du danazol, une attention particulière doit être portée aux patients présentant :

- Une hypertension ou une autre maladie cardiovasculaire
- Tout état pouvant être aggravé par une rétention hydrosodée
- Un diabète

- Une polyglobulie
- Une épilepsie
- Une dyslipidémie
- Des antécédents de manifestations physiques virilisantes lors de traitements stéroïdiens antérieurs
- Un état migraineux

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

VI- Les agonistes de GnRH

6.1 Utilisation et efficacité dans l'endométriose

(85)

Les agonistes de GnRH sont des traitements hormonaux de l'endométriose de seconde intention. Leur efficacité a été démontrée sur les dysménorrhées, les douleurs pelviennes non cycliques et les dyspareunies. Six à douze mois après l'arrêt du traitement, les dysménorrhées réapparaissent chez les patientes. La rémanence est un peu plus longue pour les douleurs pelviennes non cycliques et les dyspareunies (douze à quinze mois après l'arrêt du traitement).

Aucune étude permet de hiérarchiser les différents schémas (dose, voie administration, association à une add-back thérapie ou non, molécule) dans les contextes pré et postopératoire.

L'introduction du traitement par analogue de GnRH en postopératoire immédiat versus J1 du cycle menstruel postopératoire n'améliore pas l'efficacité du traitement sur la douleur mais diminue les saignements (durée et fréquence) lors du premier cycle. Un traitement par GnRHa en postopératoire ne permet pas de réduire le risque de récurrence douloureuse à distance (5 ans).

Du fait de leur mécanisme d'action (qui sera décrit plus loin), les analogues de GnRH entraînent des effets indésirables graves hypoestrogéniques notamment une diminution de la DMO qui explique la prescription concomitante d'une add-back thérapie. Il faut savoir que l'add-back thérapie ne joue aucun rôle sur le contrôle de la douleur par les agonistes de la GnRH quel que soit le type de douleur et le type d'add-back thérapie utilisée (œstrogène seul progestatif seul ou combinaison, à faible ou forte dose), elle permet uniquement de pallier à la perte de DMO. Il semblerait qu'une add-back thérapie comportant des œstrogènes seuls ou une association œstroprogestative soit plus efficace qu'une add-back thérapie progestative seule. Il n'existe pas d'étude comparant l'efficacité des add-back thérapies œstrogéniques versus estroprogestatives, ni d'études comparant l'efficacité des add-back thérapies entre elles.

Leur efficacité n'a pas été évaluée au delà de douze mois de traitement. De plus la chronologie de l'introduction de l'add-back thérapie n'a pas fait l'objet d'étude (dès le début du traitement par l'agoniste de la GnRH pour limiter l'effet « flare up » versus en décalé conformément à l'AMM).

6.2 Mécanisme d'action

(85,96–101)

Le mécanisme d'action des analogues de GnRH est représenté par la figure 27. En se fixant sur les récepteurs de la GnRH au niveau de l'hypothalamus, les agonistes de la GnRH entraînent dans un premier temps une stimulation de la sécrétion de LH et FSH, d'où une hyperoestrogénie transitoire. Une exacerbation transitoire des symptômes de l'endométriose se produit fréquemment (environ 10% des cas) lors de l'augmentation initiale et transitoire du taux plasmatiques d'estradiol mais disparaît en une à deux semaines. C'est ce qu'on appelle l'effet « flare-up »).

Une fois les récepteurs saturés, les sécrétions de gonadotrophines hypophysaires (LH et FSH) s'effondrent (trois à quatre semaines après l'introduction du traitement) entraînant une mise au repos de l'ovaire et une suppression complète de la sécrétion d'estradiol, similaire de celle des femmes ovariectomisées. C'est une castration œstrogénique réversible, on obtient un état de pré-ménopause et donc une mise au repos du tissu endométrial eutopique et ectopique. (88)

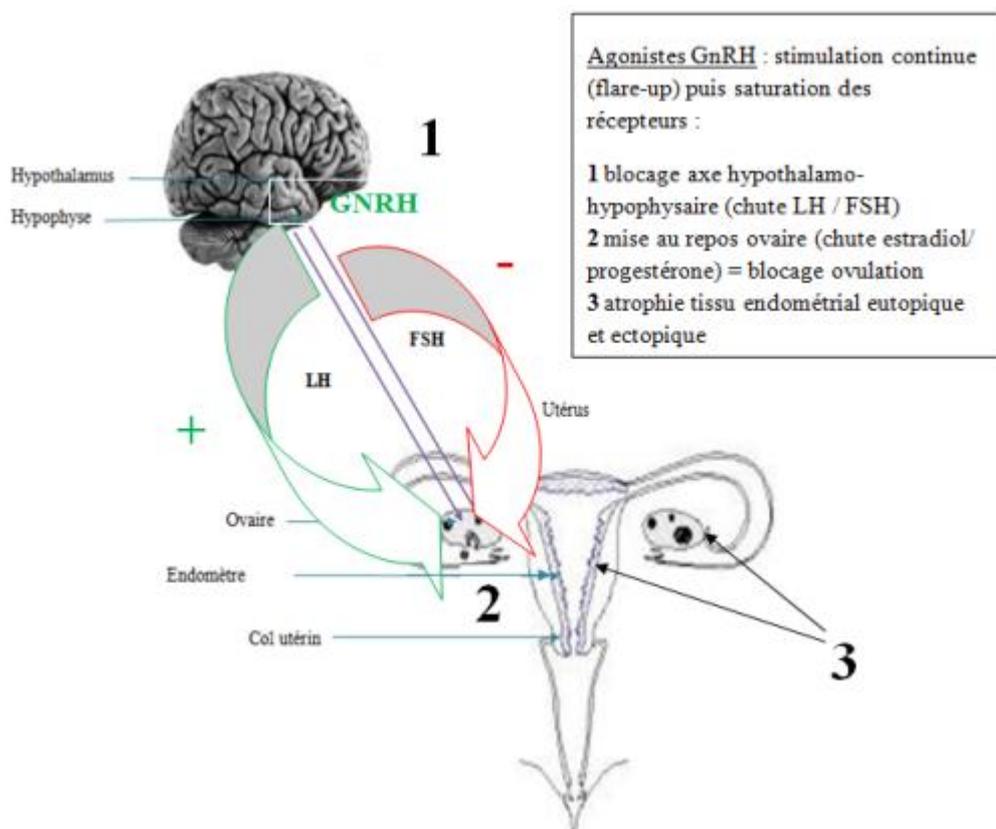


Figure 27: Schéma modifié du mécanisme d'action des agonistes GnRH. (81)

L'aménorrhée est une conséquence de traitement : des métrorragies peuvent survenir dans le mois suivant la première injection, s'ils persistent ou qu'ils surviennent après le premier mois

de traitement, la patiente doit consulter rapidement un médecin pour vérifier son taux de d'estradiol plasmatique. S'il est inférieur à 50 pg/ mL il faut rechercher d'éventuelles lésions organiques.

6.3 Les molécules disponibles et leur utilisation dans l'endométri

Il existe trois agonistes de la GnRH ayant une AMM dans l'endométri

Les études comparant les agonistes de la GnRH entre eux n'ont pas mises en évidence de supériorité d'une voie d'administration (intra-musculaire, sous-cutané, intra-nasale) par rapport à une autre sur la diminution de la dysménorrhée, des dyspareunies et des douleurs pelviennes non cycliques. (85)

Tableau 5: Liste, posologie et mode d'emploi des agonistes GnRH.(96–101)

<u>Dénomination Commune Internationale (NOMS COMMERCIAUX)</u>	<u>Posologie et mode d'emploi dans l'endométri</u>
<p style="text-align: center;"><u>Leuproléine</u> micro-sphères et solution pour usage parentéral à libération prolongé</p> <p>ENANTONE® LP 3,75 mg boîte de 1 flacon de poudre et 1 ampoule de solvant de 2 ml</p> <p>ENANTONE® LP 11,25 mg boîte de 1 seringue pré remplie à double compartiment</p> <p>Injection par voie sous-cutanée</p>	<p><u>LP 3,75 mg</u> : une injection toutes les quatre semaines pendant maximum six mois quelque soit le stade de l'endométri</p> <p><u>LP 11,25 mg</u> : une injection tous les trois mois pendant maximum six mois quelque soit le stade de l'endométri</p> <p>L'efficacité sur les douleurs endométriosiques peut aller au-delà des trois mois, la nécessité de faire une seconde injection est évaluée par le médecin.</p> <p>L'ENANTONE® a une AMM pour l'endométri</p> <p>En cas de symptomatologie pelvienne chronique et en l'absence de désir immédiat de grossesse, la durée du traitement peut-être porté à un an en associant à L'ENANTONE® une hormonothérapie de substitution, à partir du troisième mois de traitement « add-back thérapie». Le schéma thérapeutique validé est ENANTONE® associée à du valérate estradiol micronisé PROVAMES® 2 mg par</p>

ou intramusculaire.

jour administré par voie orale et de la promégestone **SURGESTONE®** 0,5 mg par jour administré par voie orale.

Pour l'utilisation de l'ENANTONE® LP 3,75 mg :

- Mettre le pouce sur le point bleu et casser l'ampoule de solvant en exerçant une flexion à ce niveau.

- A l'aide de la seringue et de l'aiguille ROSE, soutirer le contenu de l'ampoule de solvant et l'introduire dans le flacon de poudre pour reconstituer la suspension. Ce solvant est spécifique d'ENANTONE® LP 3,75 mg : il ne devra jamais être remplacé par un autre solvant.

- Bien agiter la préparation.

- Aspirer le mélange obtenu en s'assurant que la totalité de la suspension a bien été soutirée.

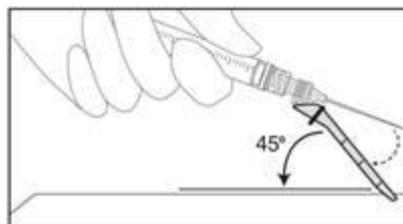
- Changer l'aiguille afin de procéder à l'injection : il conviendra d'utiliser l'aiguille BLEUE pour une injection sous-cutanée et l'aiguille VERTE pour une injection intramusculaire.

- Injecter la suspension immédiatement après la reconstitution.

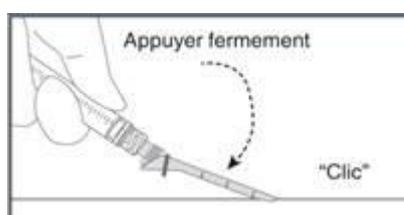
Après injection :

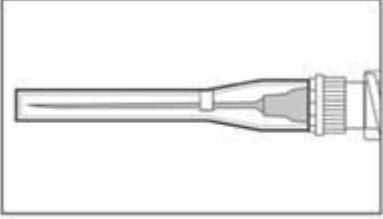
- Retirer l'aiguille de la peau du patient. Activer immédiatement le système de sécurité de l'aiguille en procédant comme suit :

- Positionner le capuchon protecteur sur une surface plane de façon à former avec celle-ci un angle de 45° environ



- Appuyer d'un geste ferme et rapide jusqu'à entendre un « clic » sonore



	<p>- S'assurer au bruit et/ou visuellement que le capuchon protecteur recouvre l'aiguille.</p>  <p>Pour l'utilisation de l'ENANTONE® LP 11,25 mg : la suspension est préparée en mélangeant le solvant et la poudre contenus respectivement dans chacun des compartiments de la seringue. L'homogénéisation de la suspension est obtenue en tapant la seringue contre la main libre pendant environ 30 secondes.</p>
<p style="text-align: center;"><u>Triptoréline</u></p> <p>DÉCAPEPTYL® LP 3 mg : préparation injectable IM à libération prolongée ; 1 flacon de poudre et 1 ampoule de solvant de 2 ml avec seringue et 2 aiguilles</p> <p>DÉCAPEPTYL® LP 11,25 mg : préparation injectable IM à libération prolongée ; 1 flacon de poudre et 1 ampoule de solvant de 2 ml avec seringue et 2 aiguilles</p> <p>GONAPEPTYL® 3,75 mg : préparation injectable à libération prolongée ; boîte de 1 seringue de poudre et 1 seringue de solvant de 1 ml</p>	<p>DECAPEPTYL® :</p> <ul style="list-style-type: none"> - LP 3 mg suspension injectable IM : une injection toutes les quatre semaines - LP 11,25 mg suspension injectable IM ou SC : une injection tous les trois mois <p>GONAPEPTYL® : LP 3,75 mg suspension injectable SC ou IM, une injection toutes les quatre semaines</p> <p>La Triptoréline a une AMM pour l'endométriose génitale et extra-génitale quelque soit le stade de la maladie. Le traitement doit être débuté dans les cinq premiers jours du cycle. La durée du traitement est fonction de la gravité de la maladie et de l'évolution des manifestations cliniques sous traitement. En général, il dure au minimum trois ou quatre mois et au maximum six mois.</p>

Nafaréline(SYNAREL®) 0,2 mg solution pour pulvérisation nasale.

Un flacon contient 60 doses.

Le **SYNAREL** ® a une AMM pour l'endométriose génitale et extragénitale quelque soit le stade de la maladie chez la femme adulte. Le traitement doit être débuté dans les cinq premiers jours du cycle. La posologie recommandée est de 400 µg par jour répartie en deux prises soit une pulvérisation dans une narine le matin (en bouchant la seconde narine) et une seconde pulvérisation dans l'autre narine le soir. Chez certaines patientes la doses de 400 µg n'est pas suffisante pour obtenir une aménorrhée, la dose peut donc être doublée (une pulvérisation dans chaque narine le matin et le soir). Dans tous les cas, il est nécessaire d'avoir une administration biquotidienne.

La durée du traitement est de maximum six mois à cause du risque d'ostéoporose.

Conseils d'utilisation:

- lors de la première utilisation du dispositif, il faut amorcer la pompe en réalisant plusieurs pressions jusqu'à ce qu'une première pulvérisation apparaisse
- chaque pulvérisation se fait après mouchage du nez pour améliorer l'absorption du produit pulvérisé
- une pulvérisation dans une narine doit être réalisée en inspirant doucement et en bouchant la seconde narine
- en cas de rhume, le traitement ne doit pas être arrêté. Si un décongestionnant nasal est prescrit, il peut diminuer l'efficacité du **SYNAREL**®, il faut donc attendre au moins 30 minutes après l'administration du **SYNAREL**® pour administrer le décongestionnant
- un éternuement pendant la pulvérisation ou juste après peut avoir un impact sur l'absorption du produit. Il est alors recommandé de reprendre une dose.
- après l'administration du produit, pencher la tête légèrement en arrière pour assurer une répartition correcte du produit vers l'arrière du nez
- le dispositif doit être nettoyé à l'eau avant et après chaque administration

6.4 Les effets indésirables

Tableau 6: Effets indésirables des agonistes GnRH.(96–101)

<p><u>Affections psychiatriques</u></p>	<p>Des altérations de l'humeur, des troubles du sommeil, une instabilité émotionnelle et de la nervosité sont fréquemment observés chez les patientes traitées par analogues de la GnRH. On note également des dépressions incidentes qui sont fréquemment observées lors de traitements à long terme et plus rarement en cas de traitement à cours terme. Les patientes doivent en être informées, et traitées de façon adéquate si des symptômes surviennent.</p>
<p><u>Effets indésirables liés au mécanisme d'action</u></p>	<p>L'hypo-œstrogénie induite entraîne des symptômes identiques à ceux observés chez une femme ménopausée : bouffées de chaleurs, céphalées, modification de la libido, sécheresse vulvovaginale, dyspareunies, asthénie, trouble de l'humeur, myalgies, diminution du volume mammaire. En général, ces effets indésirables sont bien tolérés et ne conduisent que rarement à l'arrêt de traitement.</p> <p>L'hypo-œstrogénie induit également une diminution de la densité minérale osseuse pouvant conduire à une ostéoporose.</p> <p>C'est pour pallier à ces effets, qu'il est recommandé d'associer une « add-back thérapie ». En pratique, pour les patientes sous contraception œstro-progestative, il leur est proposé de poursuivre leur contraception qui fait alors office de traitement de substitution. Si cette thérapie de substitution n'est pas prescrite une surveillance de la DMO est nécessaire.</p>
<p><u>Effets indésirables liés au mode d'administration</u></p>	<p><u>Injection :</u></p> <p><u>Fréquents</u> : Intolérance locale avec réaction inflammatoire ou nodule sous-cutané au point d'injection, asthénie, douleur, œdème périphérique, induration, douleur thoracique</p> <p><u>Peu fréquents</u> : frissons, rougeur au point d'injection</p> <p><u>Rares</u> : fièvre, syndrome pseudo-grippal</p> <p><u>Pulvérisation nasale :</u></p> <p><u>Très fréquents</u>: œdème de la muqueuse nasale, rhinite</p>

<u>Affections cardiaques</u>	Les agonistes de la GnRH peuvent allonger l'intervalle QT et entraîner des torsades de pointes. Chez les patientes ayant des facteurs de risque de torsade de pointe (allongement de l'intervalle QT, bradycardie, BAV, hypokaliémie, hypomagnésémie sévère, médicaments torsadogènes) le rapport bénéfices / risques doit être étudié avant la mise en route du traitement.
<u>Affections gynécologiques</u>	De rares cas de kystes ovariens ont été rapportés, ils surviennent dans les deux premiers mois de traitement sous analogues de la GnRH. Ils surviennent en général chez des femmes souffrant de maladie polykystique de l'ovaire. Ils sont en général asymptomatiques, non fonctionnels et se résorbent spontanément au bout de quatre à six semaines de traitement. Si ce n'est pas le cas, un arrêt du traitement doit être envisagé ainsi qu'une intervention chirurgicale.
<u>Affections vasculaires</u>	<p><u>Très fréquents</u> : bouffées de chaleur</p> <p><u>Peu fréquents</u> : hypertension, lymphœdème</p> <p><u>Rares</u> : hypotension, épistaxis</p>
<u>Affections du système nerveux</u>	<p><u>Très fréquent</u> : céphalées</p> <p><u>Fréquents</u> : étourdissements, paresthésies, hypertonie</p> <p><u>Peu fréquent</u> : hypoesthésie</p> <p><u>Rares</u> : troubles mnésiques</p> <p>Des cas de convulsions ont été rapportés avec la mise sur le marché de l'ENANTONE®. La fréquence de survenue de cet effet indésirable est inconnue.</p>
<u>Affections gastro-intestinales</u>	<p><u>Fréquents</u> : nausées, douleurs abdominales, constipation</p> <p><u>Peu fréquents</u> : flatulences, bouche sèche, dysgueusie, vomissements, diarrhées</p>
<u>Affections cutanées</u>	<p><u>Fréquents</u> : hyperhidrose, acné, éruption cutanée</p> <p><u>Peu fréquents</u> : séborrhée, alopecie, trouble du cheveu, ecchymoses</p>
<u>Affections musculo-squelettiques</u>	<u>Fréquents</u> : arthralgies, raideur des épaules, douleurs dorsales, douleurs musculo-squelettiques, extrémités

	douloureuses <u>Peu fréquents</u> : douleurs et raideur de la nuque, myalgies, arthropathie, ostéoarthrite
<u>Affections du rein et des voies urinaires</u>	<u>Peu fréquent</u> : dysurie
<u>Affections oculaires et auriculaires</u>	<u>Peu fréquents</u> : troubles visuels, amblyopie (différence d'acuité visuelle entre les deux yeux), vision trouble, acouphènes, vertiges
<u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u>	<u>Peu fréquents</u> : anorexie, hypercholestérolémie, goutte, appétit augmenté
<u>Affections endocriniennes</u>	Rarement, les analogues de GnRH peuvent révéler un adénome de l'hypophyse, jusqu'alors inconnu. Les patientes présentent alors une aploplexie pituitaire caractérisée par des maux de tête intenses, des vomissements, des troubles visuels et une ophthalmoplégie. C'est une urgence médicale qui nécessite une prise en charge appropriée. De rares cas de diabète sucré ont également été rapportés.

6.5 Les contre-indications

(96–101)

- Hypersensibilité à la substance active, à la GnRH, aux analogues de la GnRH ou à l'un des excipients
- Grossesse et allaitement
- Dans le cas d'un traitement par **ENANTONE®** associé à une hormonothérapie de substitution, les contre-indications propres aux œstroprogestatifs doivent être respectées
- Hémorragie génitale d'origine inconnue pour le **SYNAREL®**

L'absence de grossesse doit être vérifiée avant toute prescription d'analogue de la GnRH car ils sont associés, mis à part le **SYNAREL®**, à un risque d'avortement et de tératogénéicité. Une contraception non hormonale doit être utilisée pendant le traitement jusqu'au retour des menstruations.

VII- Les antagonistes de GnRH

(102,103)

7.1 Utilisation et efficacité dans l'endométriose

Elagolix (**ORLISSA**) est un antagoniste des récepteurs de la GnRH utilisé par voie orale. En juillet 2018, la FDA a donné une AMM pour les comprimés d'Elagolix 150 et 200 mg pour la prise en charge des douleurs modérés à sévères associées à l'endométriose. Deux autres antagonistes oraux de la GnRH (le Relugolix et le Linzagolix) font l'objet d'essais cliniques. Bien que ces traitements ne soient pas encore utilisés en France, ils représentent une grande avancée dans la prise en charge de l'endométriose puisque l'Elagolix est le premier traitement oral à recevoir l'approbation de la FDA en une décennie pour le traitement des douleurs liées à l'endométriose. Dans les années à venir, ils pourraient fournir une alternative intéressante aux thérapies utilisées actuellement en France, ce pourquoi nous les étudierons brièvement ici.

Chez les patientes avec une fonction hépatique normale ou légèrement diminuée, la posologie recommandée est Elagolix 150 mg une fois par jour pendant vingt-quatre mois maximum ou Elagolix 200 mg deux fois par jour pendant six mois maximum si elles souffrent de dyspareunies. En cas d'insuffisance hépatique modérée, la dose recommandée est de 150 mg une fois par jour pendant maximum six mois.

Les essais cliniques ont montré qu'Elagolix 150 mg une fois par jour et 200 mg deux fois par jour améliorent les symptômes de la dysménorrhée et les douleurs pelviennes non menstruelles chez les femmes endométriosiques à trois et six mois après le début du traitement. Par contre, seul Elagolix 200 mg deux fois par jour permet une réduction de la dyspareunie et du recours aux analgésiques à trois et six mois.

Après douze mois de traitement par Elagolix, aux mêmes posologies, il y a une réduction importante des dysménorrhées, des douleurs pelviennes non menstruelles et des dyspareunies.

7.2 Le mécanisme d'action

Elagolix est un antagoniste oral non peptidique de la GnRH qui inhibe de manière compétitive les récepteurs hypophysaires de la GnRH entraînant une réduction rapide des concentrations en gonadotrophines circulantes et en hormones sexuelles notamment l'estradiol. Le mécanisme diffère de celui des agonistes de GnRH qui induisent eux, une phase de stimulation des récepteurs responsable d'une hyperoestrogénie transitoire, qui n'est pas présente avec les antagonistes de GnRH.

Les antagonistes de la GnRH induisent une suppression de la production de gonadotrophines et d'oestrogènes dépendante de la dose : une suppression partielle à des doses plus faibles et une suppression presque complète à des doses plus élevées, là où avec les agonistes de GnRH nous avons une suppression complète des hormones.

Le blocage de la synthèse des hormones est rapide, dans les heures qui suivent la première administration d'Elagolix, et l'inversion de l'effet soit l'inhibition de la synthèse hormonale est vite levée à l'arrêt du traitement (24 heures après la dernière prise) contrairement aux analogues de GnRH.

Les biopsies endométriales semblent indiquer qu'Elagolix (à la dose de 200 mg deux fois par jour) a un effet antiprolifératif et atrophiant sur l'endomètre.

Le mécanisme d'action est représenté sur la figure 28 ci-dessous.

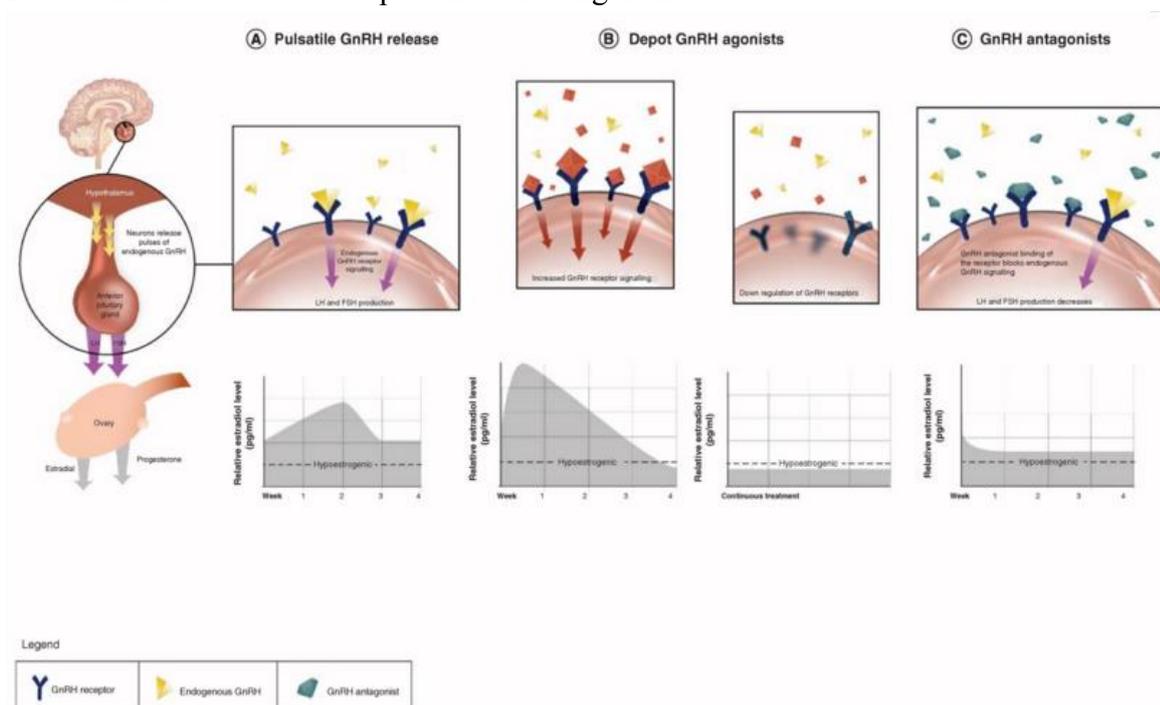


Figure 28: Mécanisme d'action des antagonistes GnRH versus les agonistes GnRH.(103)

(A) Libération pulsatile de GnRH par l'hypothalamus régulant la production des gonadotrophines (LH, FSH) et d'œstradiol au cours du cycle

(B) Les agonistes de GnRH ont une phase initiale de stimulation de l'axe HPO, ce qui entraîne une poussée hormonale transitoire. La stimulation continue de GnRH-R conduit par conséquent à leur désensibilisation et à une suppression profonde de l'œstradiol.

(C) Les antagonistes de GnRH se lient de manière compétitive aux récepteurs de la GnRH et produisent un blocage rapide et dose-dépendant de l'axe HPO, ce qui entraîne une suppression partielle de l'œstradiol à faibles doses jusqu'à une suppression presque complète à des doses plus élevées.

7.3 Les effets indésirables

Elagolix est bien toléré chez les femmes atteintes d'endométriose. Les effets indésirables mineurs sont présents chez environ 80% des patientes (à 150 mg une fois par jour et à 200 mg deux fois par jour) et les effets indésirables graves chez moins de 5% d'entre elles.

Les principaux effets indésirables mineurs survenus lors des essais cliniques sont les bouffées de chaleurs, les maux de tête et les nausées. Les bouffées de chaleurs ont été faibles, dose-dépendante et très rarement la cause d'abandon du traitement. Nous pouvons aussi noter des insomnies, des sautes d'humeur, une aménorrhée, de l'anxiété, une humeur dépressive et des arthralgies.

Les effets indésirables graves qui sont survenus sont :

- Appendicite, douleurs abdominales et douleur dorsales pour les plus fréquents
- Une diminution significative de la DMO de la colonne vertébrale, du col fémoral et de la hanche dose-dépendante. Six mois après le début du traitement, la diminution de la DMO lombaire variait entre -0,32 et -0,72 et -2,49 et -2,61 pour Elagolix 150 mg une fois par jour et 200 mg deux fois par jour respectivement. Après douze mois de traitement, la diminution de la DMO lombaire était de -0,63 à -1,1 et de -3,60 à -3,90. A l'arrêt du traitement, une récupération progressive et continue de la DMO est observée.
- Des idées suicidaires
- Une élévation légère asymptomatique des enzymes hépatiques sériques [alanine aminotransférase (ALAT)] supérieur ou égale à trois fois la limite supérieure de la norme pendant le traitement par Elagolix nécessitant rarement un ajustement de la dose ou l'arrêt du médicament. La surveillance systématique des tests hépatiques n'est pas recommandée, sauf chez les patients atteints d'une maladie hépatique préexistante connue.
- Une modification du profil lipidique avec une augmentation du HDL-c, du LDL-c et des triglycérides qui reviennent à leurs valeurs initiales dans le mois qui suit l'arrêt du traitement.

7.4 Les contre-indications et les précautions d'emplois

Elagolix est contre-indiqué chez les femmes enceintes, en cas d'insuffisance hépatique sévère et d'antécédent d'ostéoporose.

Elagolix est un inducteur faible à modéré du cytochrome P450 3A, il peut donc diminuer les concentrations plasmatiques des médicaments qui sont métabolisés par ce dernier. C'est le cas des contraceptifs hormonaux combinés. Toutefois les études montrent qu'Elagolix ne devrait pas affecter l'efficacité contraceptive des œstroprogestatifs et des progestatifs seuls.

Elagolix n'est pas un contraceptif, les études de son effet sur le cycle menstruel des femmes en bonne santé montre des taux d'ovulation d'environ 50 et 32% respectivement pour les dosages 150 et 200 mg. Les contraceptifs pourraient réduire l'efficacité d'Elagolix, il est donc recommandé d'utiliser une contraception non hormonale efficace pendant le traitement ainsi que la semaine qui suit son arrêt.

B- LES TRAITEMENTS CHIRURGICAUX

I- Voie d'abord

La HAS recommande d'utiliser en première intention la voie chirurgicale cœlioscopique même si la laparotomie peut être nécessaire dans certaines situations, notamment en cas d'endométriose très étendue. Chez une patiente présentant une endométriose extra-pelvienne, il faut rechercher une atteinte pelvienne associée et proposer un traitement chirurgical de ces lésions. L'idéal, quelque soit les localisations des lésions endométriosiques, est de réséquer toutes les lésions en une unique intervention. (104)

Laparoscopie (ou cœlioscopie): technique chirurgicale dite mini-invasive à visée diagnostique et / ou opératoire, sans ouverture de l'abdomen. Une petite incision à l'intérieur du nombril (pour faire passer la caméra et le laser) ainsi que trois incisions basses de moins de un cm au-dessus du pubis (pour faire passer les pinces) sont réalisées, ne laissant ainsi que des petites cicatrices presque invisibles à terme (les incisions sont visibles sur la figure 29). L'abdomen est distendu par un gaz, et l'introduction de la caméra et des instruments par les incisions, va permettre au chirurgien de visualiser ses gestes sur un écran. La cœlioscopie est pratiquée sous anesthésie générale. (80)

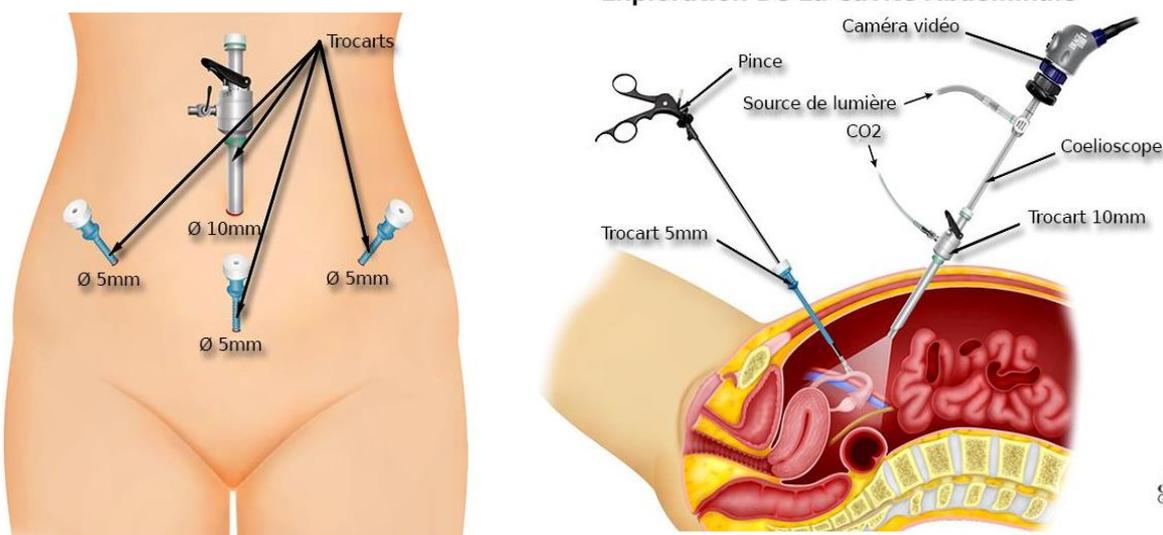


Figure 29: Localisation des incisions abdominales lors de la réalisation d'une cœlioscopie. Exploration de la cavité abdominale en cœlioscopie.(80)

Les avantages (80,105–107):

- Un avantage esthétique avec des cicatrices plus petites.
- La diminution des douleurs postopératoires, de la consommation de morphiniques, des pertes sanguines, de la durée d'hospitalisation et de convalescence ainsi qu'une diminution des complications postopératoires graves.
- La voie laparoscopique, grâce à un fort agrandissement de l'image, pourrait permettre une meilleure exploration de la cavité abdominale avec l'identification de certains types de lésions péritonéales ou ovariennes qui peuvent être inaperçus en laparotomie.

- Une diminution du risque de formation d'adhérences et de ces conséquences sur la fertilité.
- Spécifiquement dans le cadre de la chirurgie de l'endométriose, les taux de grossesse et les taux de récurrences observés après le traitement laparoscopique sont au moins aussi bons que ceux observés après une laparotomie.
- Amélioration de la fertilité pour la chirurgie de l'endométriose profonde digestive.

Les inconvénients : (80)

- Une durée d'intervention qui peut être allongée, notamment en cas d'ablation d'un organe, mais qui peut être réduite avec l'expérience du chirurgien
- Nécessite un matériel sophistiqué et un chirurgien qui maîtrise bien cette technique
- Le chirurgien est limité dans ses mouvements, il ne peut pas palper les organes et son champ de vision est limité à celui de la caméra
- Le gaz carbonique insufflé dans la cavité abdominale peut, en postopératoire, durant une semaine, entraîner des sensations de ballonnement associés à des douleurs sous les clavicules en position debout.
- Il peut arriver que le chirurgien débute son intervention par une coelioscopie et décide en cours d'intervention d'effectuer une laparotomie car il obtiendra ainsi de meilleurs résultats : en cas de lésions multiples et étendues
- L'introduction de trocart peut causer des plaies des intestins, des voies urinaires, des gros vaisseaux et des hématomes ou infection au niveau des points d'insertion

Laparotomie : chirurgie plus invasive avec ouverture de l'abdomen sous anesthésie générale. Le chirurgien fait une incision verticale (du nombril jusqu'au pubis) ou une incision horizontale au-dessus du pubis dont la cicatrice peut être cachée par les poils pubiens.

Les avantages :

- Manipulation des instruments et visualisation des organes et des lésions plus aisées
- Nécessite un matériel moins coûteux et une technicité moins importante

Les inconvénients :

- Des cicatrices plus importantes
- Un temps d'hospitalisation plus long
- Des pertes sanguines plus importantes
- Des douleurs postopératoires plus intenses
- Un risque d'éventration du fait de la large ouverture qui fragilise la paroi abdominale

- Un risque d'adhérences augmenté
- Un arrêt du transit intestinal (iléus post-opératoire) pendant deux jours, s'il se prolonge, il s'agit d'un iléus paralytique.

II- Chirurgie de l'adénomyose

(108,109)

Des alternatives chirurgicales au traitement radical de l'adénomyose existent: les traitements conservateurs traitent la cavité utérine par hystérocopie opératoire ou par des techniques de destruction de l'endomètre, le muscle utérin par coelioscopie, laparotomie ou imagerie interventionnelle et les artères utérines par embolisation ou ligature bilatérale. Dans cette partie nous verrons uniquement les traitements conservateurs, la chirurgie radicale sera décrite plus loin.

2.1 Traitement de la cavité utérine

L'endométréctomie soit l'ablation ou la destruction de l'endomètre eutopique peut être réalisée de différentes manières.

Le curetage consiste à gratter fortement l'intérieur de l'utérus avec une curette pour « décapier » l'endomètre et récupérer les fragments pour analyse. La résection endométriale réalisée sous contrôle hystérocopique est la technique de référence. Une caméra munie d'un crochet est introduite dans l'utérus. L'endomètre est réséqué copeau par copeau puis envoyé pour analyse au laboratoire.

Ces techniques dites de première génération traitent l'endomètre et les trois premiers millimètres de myomètre, empêchant en théorie la régénération des glandes endométriales. Le résultat est fonction de la profondeur des cryptes d'adénomyose. La préparation par agonistes de la GnRH peut faciliter la procédure, mais n'influence pas son efficacité. Ces techniques sont efficaces sur les ménorragies associées à l'adénomyose mais le taux d'échecs est de 20 à 50%. La mise en place d'un DIU au lévonorgestrel en fin de résection permet d'augmenter le taux d'aménorrhée et de diminuer le risque de récurrence.

Les techniques de deuxième génération consistent en une destruction thermique de l'endomètre par des dispositifs introduits dans la cavité utérine et délivrant soit de l'eau chaude directement ou par l'intermédiaire d'un ballonnet, soit une énergie bipolaire délivrée par radiofréquence ou par micro-ondes. Le contrôle hystérocopique n'est pas obligatoire. Ces techniques sont plus rapides à réaliser et les suites opératoires plus simples, tout en ayant la même efficacité que les résections endométriales pour traiter les ménorragies. Mais elles ne sont pas adaptées aux très gros utérus, fréquents dans l'adénomyose. Ainsi, une longueur de cavité corporelle (excluant la région cervico-isthmique) supérieure à 6,5 cm constitue une contre-indication à la réduction endométriale par radiofréquence et une longueur supérieure à 12 cm ne permet pas la réalisation d'une thermocoagulation par ballonnet.

2.2 Traitement du muscle utérin

Le traitement chirurgical conservateur consiste à réséquer ou détruire des foyers isolés d'adénomyose par électrocoagulation, radiofréquence ou ultrasons dans le but de restaurer l'anatomie utérine et de diminuer les signes fonctionnels.

La métrectomie de réduction est une technique chirurgicale d'exérèse de tissu adénomyomateux réalisée par cœlioscopie ou laparotomie; elle diminuerait les ménorragies dans 50% des cas.

L'adénomyomectomie est difficile à réaliser car les adénomyomes ne possèdent pas de coque; en l'absence de plan de clivage, du tissu pathologique est probablement laissé en place.

Les ultrasons focalisés de haute fréquence sous contrôle IRM ou échographique utilise l'effet thermique d'un faisceau d'ondes ultrasonores pour créer une destruction tissulaire.

2.3 Traitement des artères utérines

Les artères utérines sont embolisées pour diminuer le volume utérin et l'épaisseur moyenne de la zone jonctionnelle (entre myomètre et endomètre) en IRM, dans l'objectif de réduire les métrorragies et les dysménorrhées associées à l'adénomyose. L'embolisation n'est performante que si elle entraîne une nécrose complète des foyers identifiés. Quand elle fonctionne, chez près d'une femme sur deux, les symptômes réapparaissent dans les deux ans qui suivent. La ligature bilatérale des artères utérines est une alternative moins efficace que l'embolisation.

III- Chirurgie de l'endométriose profonde urinaire

(22,104,110,111)

3.1 Chirurgie de l'endométriose vésicale

Le traitement standard de l'endométriose vésicale est la cystectomie partielle cœlioscopique car une exérèse radicale entraîne des complications postopératoires, notamment des fistules vésicales (pouvant être à l'origine de fuite d'urine vers la cavité abdominale ou le vagin), des cystites, des sténoses urétérales ou des troubles fonctionnels urinaires de novo. La cystectomie partielle améliore significativement les symptômes fonctionnels urinaires (notamment les douleurs) sur le long terme dans plus de 90% des cas, tout en ayant un impact négligeable sur la qualité de vie et un faible taux de complications sévères. De plus, le taux de récurrence d'endométriose urinaire est faible après cystectomie partielle.

Une cystectomie partielle cœlioscopique combinée à une cystoscopie pourrait permettre une meilleure visualisation des limites de l'endométriose vésicale notamment en cas de lésions volumineuses ou proche des méats urétéraux et ainsi limiter les symptômes liés à la résection du muscle détroiseur sain tout en assurant une résection complète des lésions.

3.2 Chirurgie de l'endométriose urétérale

L'endométriose urétérale, à l'inverse des autres localisations de l'endométriose profonde, nécessite absolument une prise en charge chirurgicale à cause du risque d'altération de la fonction rénale. Il n'y a pas de consensus clair sur la technique à utiliser même si la plupart des auteurs s'accordent à dire qu'en première intention une attitude conservatrice par urétérolyse est à privilégier pour des lésions endométriosiques peu étendues, peu invasives, non obstructives. Certaines patientes requerront une prise en charge plus radicale par urétérectomie avec anastomose termino-terminale (pour les lésions peu étendues) ou avec réimplantation urétérale (pour les lésions plus étendues ou à proximité des méats urétérovésicaux). Une surveillance postopératoire par imagerie est rendue nécessaire par le risque de sténose de l'anastomose urétéro-urétérale ou du site de réimplantation et du risque d'atrophie rénale. Ces techniques ont un faible taux de complications sévères et elles diminuent les symptômes douloureux, la dilatation des voies urinaires supérieures et le risque de récurrence.

IV- Chirurgie de l'endométriose profonde digestive

4.1 Voie d'abord, bénéfices et risques de la chirurgie

L'endométriose profonde avec atteinte colorectale est l'une des formes les plus sévères de la maladie du fait de son impact sur la qualité de vie, la fertilité des patientes mais aussi par les difficultés rencontrées par les chirurgiens au moment de mettre en place une stratégie thérapeutique. La chirurgie améliore l'intensité des symptômes gynécologiques, digestifs et généraux ainsi que la qualité de vie sans que l'on puisse estimer la durée de cette efficacité. (112,113)

La cœlioscopie conventionnelle est la voie d'abord à choisir préférentiellement. La cœlioscopie robot-assistée est aussi envisageable en première intention, elle augmente la durée de l'opération et du séjour hospitalier en plus d'engendrer des coûts supplémentaires, mais elle améliore les conditions de dissection des structures anatomiques d'où un gain de précision lors de la réalisation du geste. De manière plus globale, la laparoscopie robot-assistée dans la prise en charge de pathologie colorectale (autre que l'endométriose), diminue les saignements, réduit le taux de conversion en laparotomie et la reprise du transit est significativement plus rapide. (106)

La chirurgie de l'endométriose colorectale expose à un risque de complications postopératoires immédiates (fistule anastomotique, fistule recto-vaginale, occlusion intestinale, hémorragie digestive, fistule urinaire, abcès pelvien profond) dont les patientes doivent être informées en préopératoire et à un risque de récurrence. (112,113)

La chirurgie de l'endométriose colorectale permet d'obtenir des taux de grossesse comparables à ceux obtenus par PMA chez les patientes non opérées, dont environ la moitié est obtenue par conception spontanée. Il n'y a pas à ce jour de données issues d'études comparatives de niveau de preuve suffisant permettant de recommander formellement la chirurgie ou la PMA en première ligne chez les patientes infertiles ayant une endométriose colorectale. (112)

4.2 Les techniques chirurgicales

Les techniques de shaving rectal, de résection discoïde et de résection segmentaire sont les trois techniques utilisées pour l'exérèse chirurgicale d'une endométriose colorectale (106,112,113). Le choix de la technique est fonction de l'expérience du chirurgien, du degré d'infiltration dans l'épaisseur de la paroi du recto-sigmoïde, la taille de la lésion, la multifocalité au sein du recto-sigmoïde et la distance de la lésion par rapport à la marge anale. Pour les lésions les plus volumineuses (taille lésionnelle > 3 cm ou infiltrant > 40% de la circonférence du rectum), la résection segmentaire avec anastomose apparaît comme la technique chirurgicale de référence. Pour les lésions plus petites, aucune technique chirurgicale n'a montré sa supériorité par rapport à une autre. (112)

a) La résection antérieure discoïde ou résection en pastilles

(106,112,113)

La résection antérieure discoïde ou excision en pastille (allant jusqu'à la résection de la muqueuse digestive) : cette technique consiste à réséquer une pastille sur la face antérieure du rectum emportant toute l'épaisseur de la paroi rectale. Elle s'adresse principalement aux lésions infiltrant au minimum la musculature rectale. Elle peut consister en une résection avec suture directe de la paroi rectale (impliquant une ouverture de la lumière) ou en une résection à la pince automatique par voie trans-anale (sans ouverture de la lumière rectale)

Le principal avantage de cette technique est de réaliser une exérèse complète des nodules digestifs profonds sans recourir à la résection segmentaire. Il en résulte une conservation du mésorectum et du volume global de l'ampoule rectale, avec un risque réduit de syndrome de résection rectale et un risque nul de sténose. Le risque de complications postopératoires est plus proche de celui observé après une résection colorectale qu'après un *shaving*, en raison d'une suture digestive systématique. La faisabilité des exérèses discoïdes réalisées par voie transanale a trois facteurs limitants : la hauteur des lésions, la taille des nodules et la sténose digestive. Des foyers d'endométriose peuvent être retrouvés sur les limites des disques excisés dans 40% des cas, ce qui signifie que l'exérèse discoïde n'est microscopiquement complète que dans environ une moitié des cas.

b) Le « shaving »

(106,112,113)

Le « *shaving* » consiste en l'exérèse la plus complète possible du nodule endométriosique au contact du tube digestif sans effraction de la muqueuse. Cette technique est principalement réservée aux lésions limitées à la séreuse ou infiltrant ponctuellement la musculature. Les principaux avantages de cette technique sont l'absence d'ouverture du tube digestif, de modification du volume de l'ampoule rectale et de section du mésorectum. Le risque de séquelles fonctionnelles digestives et de résection rectale est pratiquement nul. Les scores de qualité de vie digestive notamment la constipation et l'incontinence anale, sont favorables au *shaving* en comparaison aux résections segmentaires.

Cette technique atteint ses limites en cas d'atteinte profonde (la musculature profonde ou la sous-muqueuse), l'exérèse ne peut pas toujours être complète, le tissu fibreux laissé en place pourrait être responsable d'une récurrence.

c) La résection segmentaire endorectale

(106,112,113)

La résection segmentaire colorectale est une technique radicale qui nécessite un temps opératoire plus long en chirurgie cœlioscopique conventionnelle et robotique. Cette technique consiste à réaliser la résection d'un segment de colon. Elle est utilisée pour des lésions volumineuses ne pouvant pas être traitées par shaving ou résection discoïde. Elle impose la réalisation d'une anastomose colorectale. Il y a un risque de fistule anastomotique dont les conséquences peuvent être lourdes sur le plan infectieux ou fonctionnel.

Cette technique est reproductible, standardisée, maîtrisée par tous les chirurgiens digestifs et réalisable dans pratiquement tous les cas sans limitation par rapport à la taille et la localisation du nodule. Néanmoins, en cas d'atteinte du moyen et bas rectum, elle peut être responsable de troubles fonctionnels significatifs : des fistules digestives, une sténose de l'anastomose ou encore une réduction de la capacité de l'ampoule rectale conduisant à une augmentation du nombre des selles quotidiennes voire une incontinence anale. Ce syndrome est connu sous le terme de syndrome de résection antérieure basse ou LARS (*low anterior resection syndrome*).

V- Chirurgie de l'endométriome

5.1 Indications du traitement chirurgical

En cas d'endométriome isolé, aucune donnée ne permet de recommander une prise en charge (médicale, chirurgicale, abstention) plutôt qu'une autre. Les endométriomes sont exceptionnellement des localisations uniques de l'endométriose, il est donc recommandé de rechercher et de traiter l'ensemble des lésions associées (104) et de réséquer le péritoine en regard de l'endométriome (là où les adhérences indiquent son point de départ). (105,107)

Les deux principales indications du traitement chirurgical des endométriomes ont été définies par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) en 2006 et par l'European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) en septembre 2013. Il est indiqué lorsque l'endométriome est responsable de douleurs résistantes au traitement médical et / ou lorsque l'endométriome est responsable, à lui seul, d'une infertilité. Par contre en cas de FIV, la présence d'un endométriome n'a pas d'impact sur la qualité des embryons et sur les résultats de la FIV (même si le nombre d'ovocytes ponctionnés peut être diminué), il n'est donc pas nécessaire de réaliser systématiquement une prise en charge chirurgicale, sauf en cas d'endométriome très volumineux, dans le but de faciliter les gestes de ponction. (105,114)

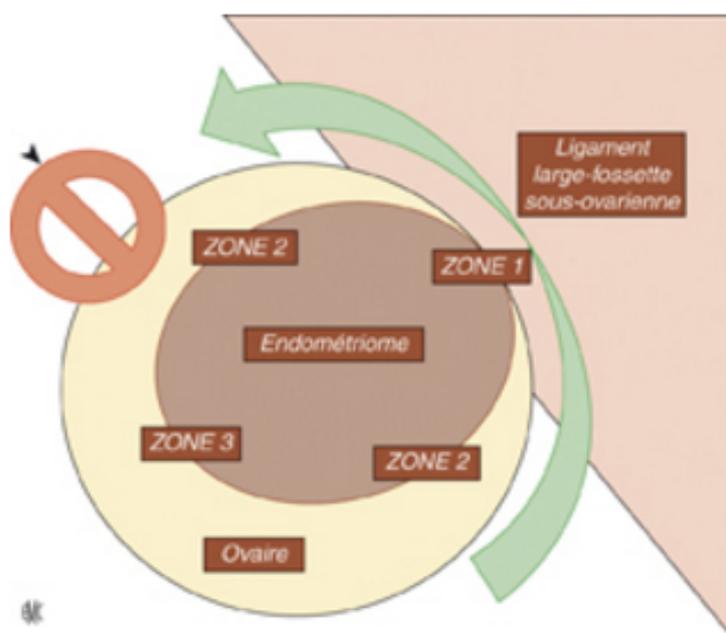
5.2 Les différentes techniques chirurgicales

La prise en charge chirurgicale d'un endométriose diminue la réserve ovarienne, déjà compromise par les kystes endométriosiques eux-mêmes. Les patientes doivent être informées de ce risque. La voie d'abord recommandée est la voie laparoscopique bien que dans la pratique courante, la chirurgie par laparotomie est encore souvent pratiquée, surtout lorsque les kystes sont volumineux ou lorsqu'il existe des lésions sous-péritonéales ou des adhérences étendues. (105)

La ponction échoguidée ou le drainage simple par voie laparoscopique ne constituent pas des alternatives à la chirurgie, en raison des taux de récives qui avoisinent les 80 à 100 % après trois mois de suivi et du risque infectieux. (105,107)

a) La kystectomie

La kystectomie est la technique à privilégier car il semble que ce soit celle qui ait le moins d'effet délétère sur le tissu ovarien sain et donc sur la fertilité. La technique de dissection est différente en fonction de chaque zone atteinte de l'ovaire (figure 30), et le chirurgien doit être en mesure de changer de stratégie au cours de la procédure chirurgicale afin de limiter les effets délétères sur le parenchyme ovarien sain. (105)



L'incision ne doit pas se faire par l'abord direct du kyste (tête de la flèche), c'est l'adhésiolyse qui va permettre la rupture et l'ouverture du kyste (flèche)

Figure 30: Les différentes zones d'un endométriose.

(105)

Le chirurgien n'a pas besoin d'inciser la corticale ovarienne, l'ouverture du kyste est obtenue par mobilisation de l'ovaire car, dans plus de 90 % des cas, il est attaché, via des adhérences, par sa face latérale à la fossette ovarienne. L'adhésiolyse est réalisée de la partie postérieure de l'ovaire adhérente à la fossette sous-ovarienne vers l'avant (figure 31). À un moment donné, un écoulement de liquide « chocolat » marque l'ouverture du kyste, il doit être aspiré. Le mouvement de soulèvement doit continuer jusqu'à ce que l'ovaire soit complètement mobilisé. A ce moment, le kyste est ouvert par un orifice situé sur sa face latérale. En regard de cet orifice, sur le péritoine de la fossette ovarienne, il existe des implants d'endométriose représentant l'origine de l'invagination qui a conduit à la formation de l'endométriose. Ces

implants doivent être réséqués ou détruits, afin de réduire le risque de réaccolement de l'ovaire après la kystectomie, et de récurrence de l'endométriose. (105)

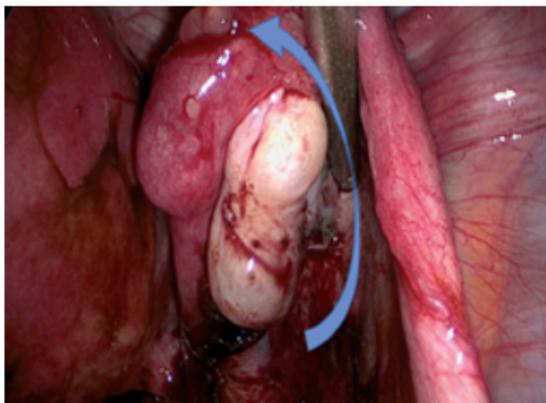


Figure 31: Mouvement permettant la libération et la rupture du kyste. (105)

Au niveau de la zone 1 de l'endométriose, le stroma ovarien et la paroi fibreuse du kyste sont difficiles à séparer. Pour la zone 2, l'identification du plan de clivage est relativement aisée. Le plan de dissection est plus difficile à identifier sur la zone 3 à cause des multiples adhérences entre l'ovaire et le kyste qu'il faut disséquer et coaguler et qui peuvent entraîner des déchirures du stroma ovarien dont l'hémorragie peut nécessiter des gestes d'hémostase. La kystectomie est davantage délétère pour la réserve ovarienne au niveau de la zone C, zone de stockage des follicules primaires et secondaires. (105)

b) Le laser CO₂

La vaporisation de la paroi interne des endométrioses au laser CO₂ est une technique ablatrice. Elle induit des lésions de nécrose de faible profondeur, qui détruisent le tissu endométrial, tout en ayant un effet délétère minime sur le parenchyme ovarien entourant le kyste. C'est un traitement efficace, le taux de récurrence est estimé à 6 %. (105)

c) Le PlasmaJet

La technologie PlasmaJet est un outil de dissection nouvelle génération qui utilise le plasma comme source d'énergie c'est-à-dire un mélange électriquement neutre d'ions et d'électrons et qui libère son énergie sous trois formes: lumière, chaleur et énergie cinétique. Cette technologie offre une précision optimale et préserve le parenchyme ovarien sain. Elle pourrait permettre de diminuer de 90 % la destruction du parenchyme ovarien par rapport à une kystectomie classique tout en ayant des taux de récurrence et de grossesse postopératoires comparables. Cette technique est particulièrement intéressante chez les patientes ayant d'autres facteurs de risque d'insuffisance ovarienne en postopératoire (endométriose récidivant et/ou bilatéral). (105,115)

d) La coagulation bipolaire

Technique chirurgicale qui utilise un courant électrique entraînant une diffusion de chaleur en profondeur et la destruction du parenchyme ovarien ce qui diminue le taux de grossesse en postopératoire comparativement à la kystectomie. Par conséquent, cette technique n'est pas recommandée et en pratique son utilisation est abandonnée par la plupart des chirurgiens. (104,105,107)

5.3 Les cas particuliers

a) L'endométriome bilatéral

En cas d'endométriome bilatéral, il est recommandé d'organiser une consultation en assistance médicale à la procréation et une évaluation de la réserve ovarienne avant toute prise en charge. La chirurgie peut être réalisée en un seul temps opératoire. En cas de kystectomie difficile, les techniques hybrides (association de plusieurs techniques chirurgicales) peuvent trouver leur place, et le PlasmaJet® par exemple, qui semble entraîner moins de dommage sur le parenchyme ovarien peut être une alternative dans cette situation à risque d'insuffisance ovarienne en postopératoire. (105)

b) Les endométriomes volumineux

Un endométriome volumineux rend la kystectomie difficile à réaliser et délétère pour la réserve ovarienne. Une technique chirurgicale en deux temps a été proposée par des chirurgiens. Dans un premier temps, le kyste est drainé par ponction échoguidée ou laparoscopie, puis un traitement par analogue de GnRH est administré pendant deux à trois mois. Dans un second temps, une seconde chirurgie est réalisée (kystectomie, laser CO2 ou Plasmajet) pour traiter définitivement l'endométriome dont le volume a normalement réduit de moitié. Cette technique est risquée, il peut y avoir une dissémination intra-abdominale du contenu du kyste entraînant une infection, un risque chirurgical accru, un vécu plus traumatisant pour la patiente (deux interventions en trois mois) ainsi qu'un coût plus élevé. (105,107)

c) Les récidives d'endométriome

Les taux de récidives des endométriomes sont variables (20 à 30 %) et dépendent de la technique chirurgicale employée, de l'expérience du chirurgien, du caractère radical de l'exérèse des implants d'endométriose lors de la première chirurgie et de l'induction d'une aménorrhée thérapeutique postopératoire. Selon Fedele et al., la réalisation d'une nouvelle kystectomie permet d'obtenir le même taux de récurrence et de grossesse à cinq ans que la kystectomie initiale. Ils ont néanmoins remarqué le fait que le stade AFS de l'endométriose pelvienne et le score des adhérences étaient plus élevés lors de la réintervention, ce qui signifie que la reprise chirurgicale est techniquement plus délicate. Il faut savoir que la multiplication des procédures augmente les risques de diminution de la réserve ovarienne. (105)

Certains auteurs proposent, en cas de récurrences, de pratiquer une ponction échoguidée avec instillation intrakystique d'alcool pour détruire l'épithélium endométrial actif. Cette technique semble efficace avec des taux de récurrences inférieurs à 15% à douze mois tout en préservant le tissu ovarien. Elle pourrait être intéressante notamment avant une prise en charge en FIV. Cette technique doit être réservée aux kystes non suspects de malignité, et aux situations où l'endométriome est isolé. Elle est contre-indiquée en cas d'infection tubo-ovarienne récente, d'infection vaginale active non traitée ou de traitement anticoagulant. Cette stratégie doit être davantage étudiée (taux de récurrences, de grossesses, risque infectieux) avant d'être recommandée dans la pratique courante. L'alternative est un traitement prophylactique par contraception orale continue chez les femmes qui ne désirent pas une grossesse dans l'immédiat. Une chirurgie radicale peut également être pratiquée. (104,105,107)

5.4 Les traitements pré et postopératoires

Traitement médical préopératoire : Les études rapportent qu'un traitement préopératoire augmenterait le risque de récurrence d'endométriome tout en réduisant sa taille et la sévérité des lésions d'endométriose en général. En pratique, la prescription d'un traitement préopératoire n'est pas recommandée. (105)

Traitement postopératoire : Si l'objectif principal du traitement est l'infertilité, aucun traitement n'est donné (en dehors d'une prise en charge en FIV dans les six à douze mois après la chirurgie en absence de grossesse spontanée). Si l'indication principale est la douleur, un traitement peut être proposé en absence de désir immédiat de grossesse comme vu précédemment, la HAS recommande un traitement par contraception oestro-progestative continue ce qui diviserait par trois la récurrence de l'endométriome et des douleurs. (83,105)

VI- La chirurgie radicale

L'hystérectomie est le traitement de derniers recours chez les femmes endométriosiques symptomatiques à un stade avancé, sans désir de grossesse et chez qui les autres options thérapeutiques ont échouées. Associée à l'exérèse des lésions d'endométriose, elle diminue le taux de récurrence et de réintervention chirurgicale comparée à la résection seule des lésions. Malgré ce traitement radical, 15% des patientes auront des douleurs persistantes. (116)

La localisation et le degré d'extension de l'endométriose doivent être définis avec précision en préopératoire par les examens d'imagerie pour choisir le degré de l'hystérectomie réalisée.

- On parle « d'hystérectomie totale » si l'ablation comprend le corps et le col utérin. Elle peut être complétée d'une « ovariectomie » et d'une « salpingectomie ».
- Elle est dite « subtotale » ou « supra-cervicale » si on laisse en place le col utérin.
- On dit enfin « hystérectomie radicale » quand elle comprend l'ablation de l'utérus, des trompes, des ovaires, des ganglions lymphatiques pelviens et du tiers supérieur du vagin.

La problématique de la conservation ovarienne doit être abordée en préopératoire avec les patientes. L'ovariectomie ou castration chirurgicale a pour objectif d'arrêter la production endogène d'hormone par les ovaires pour supprimer la stimulation des implants endométriaux. Il semble qu'elle diminue les taux de récurrences et de réintervention. Par contre elle entraîne une ménopause précoce et augmente la mortalité cardiovasculaire, c'est pourquoi un traitement hormonal de la ménopause associant œstrogène et progestérone peut être introduit, sans qu'il n'augmente les symptômes de la maladie après la castration chirurgicale, mais en étant responsable d'une augmentation du risque de cancer du sein. (105,116)

VII- Les risques de la chirurgie de l'endométriose profonde

La chirurgie de l'endométriose profonde expose à un risque de lésion des organes adjacents et à de potentielles lésions des nerfs pelviens qui peuvent être infiltrés par des nodules endométriosiques. Les lésions nerveuses peuvent entraîner de novo des séquelles urinaires, digestives ou sexuelles qui doivent être exposées aux patientes en préopératoire et faire l'objet d'un suivi en postopératoire. (117,118)

7.1 Les troubles fonctionnels urinaires, digestifs et sexuels

(117,118)

Les troubles fonctionnels urinaires sont les plus fréquents et sont corrélés à l'étendue de la maladie. La dysurie (difficulté à vider la vessie) avec nécessité d'autosondages est présente dans 20 % des cas un mois après une chirurgie de l'endométriose et dans 4% des cas un an après. L'atonie vésicale (diminution voir disparition de la capacité à contracter la vessie) apparaît en moyenne cinq ans après l'intervention, avec comme premier symptôme la réduction du nombre de mictions. L'étiologie la plus fréquente est la destruction du détrusor, secondaire à une distension chronique de la vessie. Les complications fonctionnelles digestives telles que l'apparition de constipation, l'augmentation de la douleur à la défécation, ou le ténesme (tension douloureuse avec sensation de brûlure et envies continues d'aller à la selle ou d'uriner), sont moins fréquents. Concernant la fonction sexuelle, une diminution statistiquement significative du plaisir et de la fréquence des orgasmes est constatée.

Pour éviter les séquelles, les chirurgiens ont mis en place des techniques de préservation nerveuse du système nerveux autonome pelvien ou « nerve sparing ». Ces techniques sont parfois compliquées à mettre en place car dans l'endométriose profonde, l'anatomie pelvienne est modifiée avec la possibilité de rapports anatomiques étroits entre les lésions à traiter et les nerfs. Selon la topographie des lésions, les chirurgiens sont parfois amenés, à choisir entre une exérèse complète des lésions avec section des nerfs ou une exérèse incomplète avec préservation nerveuse.

Les résultats sont encore limités dans la littérature en ce qui concerne les bienfaits potentiels de la préservation nerveuse sur la fonction sexuelle postopératoire comparativement à une chirurgie classique. Elle n'est pas efficace sur les séquelles fonctionnelles digestives. Par contre, lorsqu'elle est faisable, elle est susceptible d'améliorer la fonction mictionnelle

postopératoire avec une diminution du délai moyen de retour à une vidange vésicale normale en postopératoire et du taux de rétention urinaire.

7.2 La récurrence

(83)

La récurrence de la maladie, après une première chirurgie, est un problème majeur dans le traitement de l'endométriose profonde. Dans 40 à 50% des cas, elle survient dans les cinq ans, 27% des patientes sont réhospitalisées dans les quatre ans et plus de la moitié d'entre elles sont réopérées. Ces chirurgies itératives sont associées à une majoration du risque de complications, une altération plus importante de la réserve ovarienne et à une augmentation des coûts de santé. Dans la littérature, il n'y a pas de définition claire de la récurrence: parle-t-on de la récurrence des symptômes douloureux ou de la récurrence des lésions ? De plus, comment est objectivée la récurrence des lésions : par l'examen clinique, par l'imagerie ou par l'histologie ? Le taux de récurrence de la douleur est significativement plus élevé que celui de la récurrence clinique.

Comment expliquer ce taux très élevé de récurrence?

Les raisons exactes de la survenue d'une récurrence sont à ce jour mal comprises. Plusieurs hypothèses peuvent être émises, il est fort probable que ces hypothèses se complètent et expliquent, ensemble, la récurrence endométriosique :

- L'exérèse incomplète des lésions lors de la chirurgie initiale peut entraîner une croissance des lésions résiduelles. Le risque de récurrence est significativement associé à la radicalité de la chirurgie : au plus les chirurgies sont incomplètes au plus le risque de récurrence est élevé. Pour preuve, on estime que près de la moitié des patientes réopérées d'une endométriose digestive ont subi une chirurgie incomplète (pas de résection digestive segmentaire). De plus, près de 90 % des endométrioses récidivantes surviennent sur l'ovaire déjà traité. (107)
- Puisque la chirurgie supprime les lésions endométriosiques sans traiter la cause de la maladie, il semble logique que le développement de novo de lésions se produise après une chirurgie
- Il existe une possibilité que l'atteinte ganglionnaire et vasculaire, fréquemment observée chez la patiente porteuse d'une endométriose digestive, puisse favoriser la survenue des récurrences. Cette atteinte est significativement corrélée à la taille des lésions et traduit une dissémination générale des cellules endométriosiques qui pourrait être à l'origine des récurrences.
- L'implication du système nerveux central : la présence d'un influx nociceptif continu depuis les lésions d'endométriose vers le système nerveux central peut aboutir à une sensibilisation de celui-ci qui peut alors expliquer la persistance des douleurs chez certaines patientes ayant pourtant bénéficié d'une chirurgie d'exérèse complète.

Quelles sont les solutions qui permettraient de minimiser les récurrences?

Diagnostiquer précocement les patientes les plus à risque de développer une endométriose sévère pourrait permettre de proposer des chirurgies moins lourdes (quand l'endométriose est moins étendue), de limiter le risque de récurrence et de complications postopératoires. De plus, puisque le risque de récurrence est inversement proportionnel à la qualité de l'exérèse initiale, il semble logique de proposer d'emblée la chirurgie la plus complète possible. Les équipes ayant proposé ce type d'approche sont également celles qui observent le plus faible taux de récurrence. Au contraire, certains chirurgiens font le choix de ne traiter que les lésions symptomatiques pour laisser une zone anatomique vierge de tout geste chirurgical dans l'optique d'une seconde chirurgie. Cette option a l'avantage de faciliter les éventuelles futures procédures chirurgicales.

Il semble que les traitements médicaux donnés en postopératoire (contraception œstroprogestative) sont associés à un risque plus faible de récurrence lorsqu'ils sont administrés en schéma continu plutôt que discontinu : ces traitements, donnés en continu, bloquent les menstruations, le reflux de tissu endométrial dans la cavité abdominale et empêchent donc la formation de nouvelles lésions d'endométriose. Cette pratique repose sur la théorie du reflux menstruel comme étant à l'origine de la maladie.

Comment prendre en charge la récurrence?

Il existe très peu de données dans la littérature évaluant la prescription d'un traitement médical dans une situation de récurrence d'endométriose profonde. Seuls le danazol et l'acétate de noréthindrone ont montré des résultats encourageants dans ce contexte et semblent pouvoir être proposés comme une alternative à la chirurgie. L'efficacité d'une nouvelle chirurgie, en particulier sur les douleurs est peu documentée dans la littérature. Vercellini et al. rapportent un taux de récurrence des douleurs entre 20 et 40 % après une deuxième chirurgie et la nécessité de recourir à une troisième chirurgie dans 15 à 20 % des cas. En situation de récurrence, la question peut également se poser de proposer une chirurgie radicale qui est associée à un plus faible risque de récurrence des symptômes et de réintervention. Le bénéfice de la chirurgie radicale sur le risque de récurrence doit être mis en balance avec les risques, en particulier cardiovasculaires, d'une castration ovarienne précoce et doit être discuté avec la patiente.

C- LES THERAPIES COMPLEMENTAIRES ALTERNATIVES

I- Pourquoi se tourner vers les thérapies complémentaires alternatives ?

Les traitements médicaux actuels ont une efficacité limitée et sont source d'effets indésirables et d'abandon (119,120). C'est pourquoi de nombreuses patientes deviennent actrices de leur santé et mettent en place des stratégies « d'autogestion » de la douleur, des modifications de leur style de vie et font appel à des thérapies complémentaires alternatives pour gérer et diminuer les symptômes physiques, psychologiques et sexuels de l'endométriose. Les thérapies complémentaires sont utilisées en supplément, et non en remplacement, des thérapies conventionnelles pour optimiser leurs résultats et améliorer la qualité de vie des patientes (84).

Les prises en charge non médicamenteuses reconnues par la HAS comme améliorant la qualité de vie des femmes endométriosiques et qui peuvent être proposées en complément de la prise en charge médicale et chirurgicale de l'endométriose sont l'acupuncture, l'ostéopathie et le yoga (82). Toutefois, il existe de nombreuses thérapies complémentaires alternatives, non reconnues par les instances de santé comme efficace dans l'endométriose, mais vers lesquelles les patientes se tournent car elles leur procurent un sentiment de bien-être, de contrôle de leur maladie et une réduction des symptômes cliniques. Par exemple, de manière empirique, les femmes utilisent depuis des siècles la chaleur pour réduire l'intensité des dysménorrhées. La chaleur augmente le flux sanguin dans la zone abdominale et elle inhibe le signal douloureux, selon la théorie du « *Gate Control* » : elle active les thermorécepteurs ce qui inhibe le signal de la douleur. (119)

II- L'homéopathie

2.1 ACTEAE RACEMOSA

L'actée à grappes ou Cimicifuga est utilisée pour soulager les dysménorrhées aggravées pendant les règles, par le froid humide, en position debout et améliorées par la chaleur. La souche *Actaea racemosa* contient des substances estrogène-like efficaces sur les douleurs spasmodiques, lancinantes, traversant l'abdomen et intensifiées à gauche. (*Actaea Racemosa* 9CH 5 granules toutes les 30 minutes puis espacer les prises selon amélioration)

2.2 COLOCYNTHIS

La coloquinte est utilisée dans le traitement des dysménorrhées avec douleurs violentes de type crampes soulagées par une forte pression ou lorsque la patiente se plie en deux. (*Colocynthis* 7 - 9CH 5 granules toutes les 30 minutes puis espacer les prises selon amélioration).

2.3 DIOSCOREA VILLOSA

Yam ou Ignose est utilisé dans le traitement des dysménorrhées avec douleurs violentes de règles améliorées en se tenant droit ou par l'extension en arrière et aggravées par la flexion du thorax sur l'abdomen (*Dioscorea Villosa* 7 - 9 CH, 5 granules toutes les 30 minutes)

2.4 CAULOPHYLLUM THALICTROIDE

L'actée à grappes bleues est utilisée pour les douleurs violentes des règles de type crampes (*Caulophyllum* 7 – 9 CH, 5 granules toutes les 30 minutes)

2.5 SEPIA OFFICINALIS

La seiche est utilisée dans le traitement de fond des dysménorrhées aggravées par la consolation, le toucher, la contradiction et améliorées par tout ce qui facilite la circulation veineuse. (*Sepia Officinalis* 15 CH, 1 dose/ mois à prendre trois jours avant la date présumée des règles).

2.6 CHINA RUBRA

La quiquina rouge est utilisé dans le traitement des états de fatigue qui sont la conséquence de règles abondantes aggravés par les courants d'air, le toucher et améliorés par la chaleur, à la pression forte. (*China Rubra* 9 CH, 5 granules matin et soir)

2.7 PHOSPHORUS

Le phosphore blanc est utilisé pour limiter les hémorragies aggravées par le froid, le soir, l'effort physique et améliorées par la chaleur et le sommeil. (Phosphorus 9 CH 5 granules matin et soir)

III- La phytothérapie

3.1 Les plantes qui luttent contre un excès d'œstrogènes

Deux types de plantes peuvent être utilisés pour lutter contre un excès d'œstrogènes : les plantes détoxifiantes qui facilitent l'élimination du surplus d'hormones par le foie et les plantes qui augmentent le taux de progestérone. (121)

a) Pissenlit

Le pissenlit (*Taraxacum officinale*) aide le foie à se débarrasser du surplus d'hormones, notamment des xéno-œstrogènes, et ainsi à diminuer les sautes d'humeur et les troubles digestifs. On utilise les racines en décoction, les feuilles de pissenlit en salade ou en teinture (usage sporadique une semaine avant les menstruations, prendre vingt à quatre-vingt gouttes (0,5 à 2 ml), deux fois par jour ou en cure pour des périodes de trois mois maximum, afin de laisser au foie la possibilité de faire son travail naturellement: vingt à quarante gouttes deux à trois fois par jour). (121,122)

b) Alchémille

(122,123)

L'alchémille (*Alchemilla Vulgaris*) a une action progestéronique c'est à dire « progestérone-like », elle régularise le cycle en période prémenstruelle. Elle a également des propriétés astringentes, antihémorragiques et anti-inflammatoires ce qui améliore les menstruations douloureuses ou trop abondantes.

Dans une étude réalisée en Roumanie, un extrait fluide administré dix à quinze jours avant le début du cycle menstruel, a exercé des effets antihémorragiques sur les adolescentes métrorragiques. Une autre étude a évalué l'utilisation des parties aériennes de l'Alchémille dans un modèle murin d'endométriose et observée une diminution de la formation d'endométriome et des niveaux de cytokines inflammatoires.

On utilise les feuilles et les sommités fleuries en tisane (une cuillère à thé par tasse infusée de cinq à dix minutes) ou en teinture (quinze à cent gouttes par jour à partir de l'ovulation).

c) Kudzu

La kudzu (*Radix puerariae*) est une plante médicinale chinoise qui contient de la puéarine, un composé isoflavonoïde appartenant aux phyto-œstrogène. Il se lie aux récepteurs des œstrogènes ce qui lui confère un faible effet œstrogénique. Des études menées chez un modèle murin d'endométriose, ont montré que le poids du tissu endométriosique et le niveau d'œstrogène sérique étaient plus faibles dans le groupe traité par puéarine et Danazol que dans le groupe témoin. La puéarine réduit le taux de protéine MMP-9 et augmente celui de l'inhibiteur tissulaire de la métalloprotéinase-1 (TIMP-1) dans les cellules stromales endométriosiques ce qui favorise la survie et l'invasion des cellules endométriales reflées. Il réduit l'expression du VEGF ce qui diminue l'angiogenèse et la croissance des lésions. (123,124)



Figure 32: Illustrations botaniques Pissenlit - Alchémille - Kudzu.

3.2 Les plantes anti-inflammatoires

a) Curcuma

(121,123,124)

Des études ont montré que la curcumine, principe actif du curcuma, réduit la prolifération des implants endométriosiques ectopiques. Elle possède des propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes et antiprolifératives. Des études ont montré que son utilisation chez un modèle murin d'endométriose:

- réduit l'expression des MMP, qui permettent l'adhésion des cellules endométriales reflées ce qui réduit le nombre et la taille des lésions endométriosiques
- réduit l'angiogenèse par inhibition de l'expression du VEGF ce qui diminue le nombre de microvaisseaux dans les lésions endométriosiques donc leur prolifération
- réduit l'expression du $TNF\alpha$ et du $NF-\kappa B$ (responsables de la production de prostaglandines)
- réduit la sécrétion des IL-6 qui favorise la survie des cellules endométriosiques par inhibition de l'activité cytotoxique des cellules NK et de l'IL-8 qui favorise la survie des cellules endométriosiques.

Elle peut donc s'avérer bénéfique pour réduire les douleurs associées à l'endométriose. La curcumine peut être consommée sous forme de poudre ou en gélule.

b) Angélique chinoise

La racine de l'angélique chinoise (*Angelica sinensis*) est utilisée en médecine chinoise pour traiter la «stase sanguine». Elle a des effets antispasmodiques, analgésiques, antioxydants et anti-inflammatoires. Elle stimule la phagocytose et la production d'IL-2. (123)

Une étude a utilisé l'extrait fluide pour traiter la dysménorrhée chez les femmes nullipares et les saignements sévères chez les femmes multipares. Il a été administré avant les menstruations, pendant une semaine et a réduit les douleurs menstruelles et l'endométrite chronique, en inhibant la synthèse des prostaglandines et de la thromboxane A2. (123)

c) Gingembre

La racine de gingembre (*Zingiber officinale*) est utilisée comme agent anti-inflammatoire et antispasmodique dans les dysménorrhées. Elle est consommée sous forme de teinture avec d'autres extraits de plantes. On peut l'utiliser en cataplasme et infusé dans des bains pour les douleurs pelviennes. (123)

d) Argousier et millepertuis

L'argousier (*Hippophae rhamnoides*) et le millepertuis (*Hypericum perforatum*) sont traditionnellement utilisées pour le traitement de l'inflammation utérine et de l'endométriose. Un mélange d'huiles d'argousier et de millepertuis diminue significativement le volume des foyers endométriosiques et réduit les concentrations de TNF- α , de VEGF et d'IL-6 dans le liquide péritonéal chez le rat. (123)

e) Réglisse et fleurs de calendula

La racine de réglisse (*Glycyrrhiza glabra*) et les fleurs de calendula (*Calendula officinalis*) sont utilisées conjointement dans l'endométriose. Les fleurs de calendula ont aussi des propriétés antihémorragiques, anti-inflammatoires et lymphatiques et peuvent soulager l'endométriose en favorisant le drainage lymphatique et en réduisant la congestion utérine. (123)



Figure 33: Illustrations botaniques Curcuma - Angélique chinoise - Gingembre - Argousier - Millepertuis - Réglisse - Calendula

3.3 Les plantes décongestionnantes de l'utérus

a) Achillée millefeuille

(121–123)

L'achillée millefeuille (*Achillea millefolium*) est la meilleure plante décongestionnante de l'utérus, à utiliser en première intention pour les menstruations abondantes, douloureuses et

les cycles irréguliers. Elle a des propriétés antispasmodiques, astringentes et hémostatiques qui régulent le flux sanguin, diminuent les saignements trop abondants et réduisent les crampes menstruelles, ainsi qu'un effet détoxifiant sur le foie. On utilise les sommités fleuries en tisane (une cuillère à thé soit cinq à six grammes de plante sèche par tasse, une à quatre fois par jour) ou en teinture (quinze à cent gouttes deux à trois fois par jour).

b) Viorne

(121,123)

Les fruits de Viorne (*Viburnum opulus* et *Viburnum prunifolium*) sont utilisés pour le traitement des troubles gynécologiques tels que la dysménorrhée et les kystes ovariens en médecine traditionnelle. Elle est appelée « cramp bark » la plante pour les crampes par les anglophones. Une étude menée sur le rat a montré une diminution de l'adhésion des implants endométriosiques, du nombre de foyers endométriosiques et des niveaux de cytokines péritonéaux.

L'écorce se consomme sous forme de décoction (deux cuillères à soupe d'écorce pour un litre. Une tasse toutes les deux heures pendant les périodes de crampe) ou sous forme de teinture (quarante gouttes toutes les deux heures dans un peu d'eau).

c) Pivoine

(122,125)

La pivoine (*Paeonia lactiflora*) est décongestionnante, analgésique et rééquilibrante pour la sphère hormonale. On utilise la racine de la pivoine blanche (*Paeonia lactiflora*) pour faire une teinture (vingt gouttes deux à quatre fois par jour dans un peu d'eau).

Elle a des effets antispasmodiques sur le muscle lisse de l'utérus chez la souris et le lapin lorsqu'elle est administrée par voie orale en décoction. Une formule traditionnelle orientale contenant de la pivoine blanche a diminué les niveaux de l'anticorps anti-immunoglobuline M anti-endométriale spécifique des tissus chez les patientes atteintes d'endométriose. Elle peut également normaliser l'équilibre œstrogènes – progestérone : une étude in vitro a conclu que l'incubation de cellules ovariennes avec la pivoine blanche entraînait une augmentation de la sécrétion de progestérone.

d) Framboisier

Le framboisier (*Rubus idaeus*) est une plante antispasmodique et astringente, qui facilite la contraction de l'utérus, augmente son tonus et facilite les menstruations. Pour bénéficier de ses effets, utiliser les feuilles en tisane (deux à quatre litres par jour) ou en teinture (en prévention deux à trois fois par jour et en curatif chaque quart d'heure jusqu'à l'arrêt des douleurs. Ne pas dépasser quatre cent gouttes de teinture par jour). (122)



Figure 34: Illustrations botaniques Achillée millefeuille - Viorne - Pivoine - Framboisier.

3.4 Les molécules et plantes antioxydantes

L'inflammation chronique libère des radicaux libres qui se trouvent en déséquilibre avec les molécules antioxydantes responsable d'un stress oxydatif nocif pour l'organisme.

a) Resvératrol

(121,123–125)

On le trouve principalement dans le raisin, les arachides et les mûres. C'est un polyphénol aux propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires (il inhibe la libération de cytokines et la production d'espèces réactives de l'oxygène dans les monocytes, les macrophages et les lymphocytes). Une étude a montré que le resvératrol potentialise l'effet des contraceptifs oraux pour soulager la dysménorrhée liée à l'endométriose en inhibant l'expression de l'aromatase et de la COX-2 dans l'endomètre. Ces résultats suggèrent que l'association de contraceptifs oraux avec des composés anti-inflammatoires d'origine végétale pourrait améliorer l'efficacité des contraceptifs oraux pour le traitement de la douleur liée à l'endométriose.

Certaines études ont montré que le resvératrol diminuait de 60% le nombre d'implants endométriaux et de 80% leur volume dans les modèles murins d'endométriose. Ces effets bénéfiques sur l'endométriose semblent dus à une diminution de la prolifération des cellules de l'endomètre et à une augmentation de la mort cellulaire. Il inhibe l'angiogenèse dans les lésions endométriosiques en réduisant de manière significative la densité des micro-vaisseaux (par diminution de l'expression du VEGF). Il inhibe l'activité du NF-kB, importante dans l'apoptose. La dose recommandée est de deux cent mg par jour

b) Thé vert

(121,123,124)

Le thé vert est riche en gallate d'épigallocatechine (EGCG), un antioxydant puissant. Il augmente l'apoptose et inhibe l'angiogenèse, par inhibition sélective de l'expression du VEGF et du récepteur 2 du VEGF dans les cellules endothéliales, ce qui réduit la taille et le poids des lésions et donc le développement et la croissance de l'endométriose expérimentale.

Une étude sur un modèle murin d'endométriose, a montré que les lésions endométriosiques diminuaient après un traitement de deux semaines par EGCG.

La dose recommandée est de cinq cent à sept cent mg par jour: deux tasses par jour d'un thé vert de qualité fourni un apport raisonnable en antioxydants.

c) Pin maritime et Pycnogénol®

(121,125)

Le Pycnogénol® est un extrait végétal naturel breveté extrait d'écorce de pin maritime français (*Pinus pinaster*), un antioxydant puissant composé d'un mélange de procyanidines et de polyphénols. Il a été démontré qu'il exerce des effets anti-inflammatoires et anti-thrombotiques en inhibant Cox-1 et Cox-2. C'est également un inhibiteur naturel NF-κB donc de la cascade inflammatoire, ce qui lui confère des à ses effets anti-douleurs.

Une étude (Kohama, 2007) réalisée sur cinquante-huit femmes pendant six mois (30 mg deux fois par jour) démontre une réduction de 33% des symptômes de l'endométriose.

Une étude (Maia, 2013) menée sur quarante-cinq femmes endométriosiques a démontré la potentialisation des effets antalgiques d'un contraceptif oral par le Pycnogénol, sans augmentation de l'incidence des effets indésirables. Il semble qu'utilisé seul, il soit également efficace pour réduire les dysménorrhées.



Figure 35: Structure chimique du Resvératrol - Illustrations botaniques thé vert - Pin maritime.

3.5 Plante hémostatique

La bourse à pasteur (*Capsella bursa pastoris*) est une plante hémostatique pour la sphère utérine. On l'utilise sous forme de teinture de plante fraîche, trente gouttes dans un peu d'eau, idéalement le ventre vide, quatre à cinq fois par jour pendant les menstruations. (121)



Figure 36: Illustration botanique Bourse à Pasteur.

IV- L'aromathérapie

L'aromathérapie en massage est une thérapie alternative très utilisées pour soulager les dysménorrhées. Il a été démontré que le massage abdominal entraîne un soulagement de la douleur en stimulant la synthèse d'endorphines et de sérotonine qui module les voies ascendantes et descendantes de la douleur pour inhiber la conduction du message douloureux. Il permet aussi de détendre et réduire la tension dans les muscles. Un massage lent sans pression sur la région périnéale peut augmenter l'élasticité du périnée et augmenter le flux sanguin. Donc un massage placebo peut déjà réduire l'intensité de la dysménorrhée. L'ajout d'huiles essentielles potentialise et allonge les effets du massage, qui sont transitoires. Une des huiles essentielles les plus étudiées dans cette indication est l'huile essentielle de lavande (*Lavandula officinalis*). (126–128)

Une étude (Bakhtshirin et al., 2015) menée sur quatre-vingt étudiantes infirmières iraniennes a évalué l'efficacité d'un massage de l'abdomen (partant de la partie supérieure de l'os pubien jusqu'à région autour du nombril) pendant quinze minutes avec de l'huile essentielle de lavande mélangée avec cinq ml d'huile d'amande douce (concentration de 2%) pendant trois cycles successifs. L'huile essentielle de lavande augmente l'hormone adrénocorticotrope qui stimule le flux sanguin, elle réduit l'anxiété et l'intensité des dysménorrhées. (126)

Un essai clinique randomisé en double aveugle (Ou et al., 2012) mené sur quarante-huit femmes chinoises souffrant de dysménorrhées primaires a évalué l'efficacité d'un mélange d'huiles essentielles de lavande (*Lavandula officinalis*), de sauge sclérée (*Salvia sclarea*) et de marjolaine (*Origanum majorana*) dans un rapport 2:1:1 diluées dans une huile de massage à 3% en massage quotidien de l'abdomen pendant toute la durée du cycle menstruel hors menstruations, pour évaluer l'efficacité de l'aromathérapie seul, sans les bénéfices propre au massage. Les participantes ont été réparties en deux groupes : vingt-quatre femmes avec un massage d'huiles essentielles et vingt-quatre témoins avec un massage de parfums synthétiques. Les huiles essentielles n'ont pas été choisies au hasard : la lavande et la marjolaine ont des effets analgésiques et la sauge régule le cycle menstruel. (126) La durée des dysménorrhées a été réduite de manière significative (2,4 jours versus 1,8 jour en pré-traitement) ainsi que leur intensité les trois premiers jours du cycle menstruel. (127)

Une combinaison d'huiles essentielles de lavande, de sauge et de rose utilisée la semaine précédente les menstruations est également efficace pour prévenir et soulager les douleurs menstruelles. (126)

(129) Un essai clinique croisé randomisé en double aveugle (Marzouk et al. 2013) mené sur quatre-vingt-quinze étudiantes infirmières égyptiennes a évalué l'efficacité de l'aromathérapie en massage pour soulager les dysménorrhées. Les étudiantes ont été réparties en deux groupes. Le groupe 1 a été massé pendant la première phase de l'essai (un cycle menstruel) avec un mélange d'huiles essentielles de cannelle, de clou de girofle, de rose et de lavande dans un rapport 1,5 ;1,5 ;1 ;1 dans une huile d'amande douce de concentration finale 5% tandis que le groupe 2 a bénéficié d'un massage placebo d'huile d'amande douce. Le croisement a eu lieu au cycle menstruel suivant. Les résultats sont les suivants : l'aromathérapie en massage a permis de réduire la durée des dysménorrhées, leur intensité

ainsi que les saignements menstruels excessifs. Ces effets sont directement liés aux propriétés des huiles essentielles utilisées :

- L'huile essentielle de lavande a un effet analgésique
- L'huile essentielle de clou de girofle a un effet anesthésique local et elle augmente la circulation sanguine, entraîne une relaxation des muscles lisses et donc réduit les spasmes responsables des dysménorrhées.
- L'huile essentielle de rose régule le cycle menstruel et diminue les saignements excessifs.
- L'huile essentielle de cannelle inhibe le système prostanoides qui joue un rôle dans la synthèse des prostaglandines responsables des dysménorrhées. Elle réduit également les saignements.

Un essai clinique randomisé en double aveugle (Samadipour et al. ,2020) mené sur cent vingt-quatre étudiantes iraniennes souffrant de dysménorrhées primaires a évalué l'efficacité de l'huile essentielle de Nigella Sativa en massage. Les femmes ont été réparties en deux groupes : le premier groupe a effectué un massage sur le lobe de la fontanelle 3 pendant huit jours (en débutant trois jours avant les menstruations) et ce, durant trois cycles menstruels consécutifs, tandis que le second groupe a réalisé la même procédure avec de l'huile d'olive. La douleur évaluée par EVA a diminué dans les deux groupes mais de manière plus importante dans le premier groupe (-0,6 points d'EVA). En fin d'intervention, la différence des scores de douleur entre les deux groupes était significative. (128)

A ce jour, il n'y a pas d'études sur l'usage de l'aromathérapie en massage chez des femmes souffrant d'endométriose, toutefois, la dysménorrhée étant un symptôme de la maladie, nous pouvons supposer que les résultats des études présentées ci-dessus peuvent être extrapolés à ces femmes.

V- L'acupuncture et la moxibustion

5.1 L'acupuncture

LA HAS reconnaît que l'acupuncture améliore la qualité de vie des femmes endométriosiques en complément des thérapies conventionnelles pour traiter les douleurs pelviennes chroniques et les dysménorrhées. L'acupuncture consiste à faire pénétrer de fines aiguilles métalliques dans des zones cutanées définies (points d'acupuncture) suivie d'une manipulation manuelle des aiguilles. (82,124,130)

(84,120) Les mécanismes par lesquels l'acupuncture diminue les douleurs dans l'endométriose sont multiples. Tout d'abord l'acupuncture semble soulager la douleur en activant les

systèmes d'inhibition de la douleur descendante ce qui augmente le seuil de douleur, en activant les mécanismes analgésiques du cerveau par la libération d'opioïdes endogènes dans la circulation et en désactivant des zones cérébrales qui transmettent des signaux liés à la douleur. Elle peut aussi supprimer les taux sériques d'estradiol ce qui inhibe la croissance des lésions endométriosiques et soulage la douleur. Enfin elle améliore la capacité du système immunitaire à éliminer plus activement les cellules indésirables en augmentant la cytotoxicité des lymphocytes NK.

Les points d'acupuncture utilisés dans le traitement de l'endométriose sont listés dans le tableau 7 ci-dessous. Les points d'acupuncture du méridien du vaisseau conception ou Rei Mai et du méridien de la rate sont les plus utilisés dans le traitement de l'endométriose. (124)

Le point d'acupuncture principal	nom anglais	N	Pourcentage	Le point d'acupuncture mineur	nom anglais	N	Pourcentage
Guanyuan	RN4	46	30,67%	Zusanli	ST36	21	35%
Sanyinjiao	SP6	34	22,67%	Hegu	LI4	6	dix%
Qihai	RN6	26	17,33%	Taichong	LR3	9	15%
Zhongji	RN3	17	11,33%	Shenshu	BL23	9	15%
Zigong	EX-CA1	11	7,33%	Pleurs	ST26	4	6,67%
Xuehai	SP10	8	5,33%	Tianshu	ST25	5	8,33%
Diji	SP8	8	5,33%	Taixi	KI3	3	5%
				Guilai	ST29	3	5%

Remarque: N : nombre total de rapports.

Tableau 7: Pourcentages d'utilisation des points d'acupuncture majeurs et mineurs dans le traitement de l'endométriose.(124)

Les points d'acupuncture du vaisseau conception ou Rei Mai :

Le point Zhon Ghi ou RM3 (en anglais) ou 3VC (en français) : situé 4 cm sous l'ombilic et 1 cm au dessus de la symphyse pubienne.

Le point Guan Yan ou RM4 (en anglais) ou 4VC (en français) : situé 3 cm sous l'ombilic.

Le point Qi Hai ou RM6 (en anglais) ou 6VC (en français) : situé 1,5 cm sous l'ombilic.

Le point Zi Gong ou EX-CA1 (en anglais) ou 19VC (en français) : situé sur la ligne médiane, au niveau du second espace intercostal.



Figure 37: Cheminement du méridien du Rei Mai.(131)

Les points d'acupuncture du méridien de la rate :

Le point San Yin Jiao ou SP6 (en anglais) ou 6RT (en français) : 3 cm sous la malléole interne.

Le point Di Ji ou SP8 (en anglais) ou 8RT (en français) : situé sur le bord postéro-interne du tibia, 3 cm sous 9RT.

Le point Xue Hai ou SP10 (en anglais) ou 10RT (en français) : situé 2 cm au dessus de la partie supéro-interne de la rotule.



Figure 38: Cheminement du méridien de la rate.(131)

Les points d'acupuncture du méridien de l'estomac :

Le point Tian Shu ou ST25 (en anglais) ou 25E (en français) : situé sur l'épigastre, 2 cm en dehors de la ligne médiane antérieure.

Le point Wai Ling ou ST26 (en anglais) ou 26E (en français) : situé 1 cm au-dessous du nombril, 2 cm en dehors de la ligne médiane antérieure.

Le point Gui Lai ou ST29 (en anglais) ou 29E (en français) : situé 4 cm sous l'ombilic, 2 cm en dehors de la ligne médiane antérieure.

Le point Zu San Li ou ST36 (en anglais) ou 36E (en français) : situé 3 cm sous la rotule face interne de la jambe.

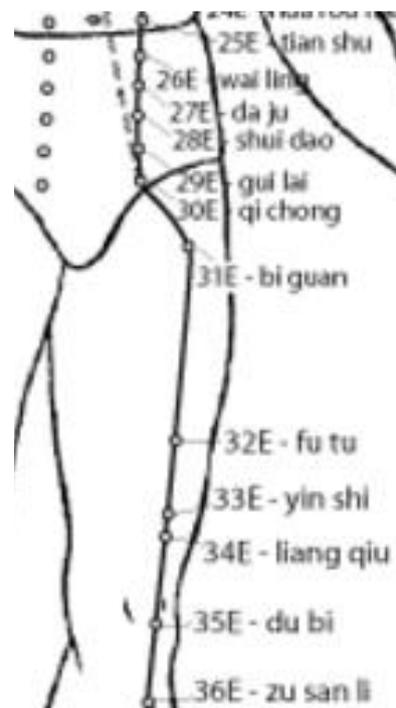


Figure 39: Cheminement du méridien de l'estomac.(131)

Les autres points pouvant être utilisés :

Le point He Gu ou LI4 (en anglais) ou 4GI (en français) : le 4^e point du méridien du gros intestin, situé entre le pouce et l'index sur le bord radial au milieu du second métacarpien.

Le point Tai chong ou LR3 (en anglais) ou 3F (en français) : le 3^e point du méridien du foie, situé sur le dessus du pied dans entre le 1^e et le 2nd métatarsien.

Le point Shen Shu ou BL23 (en anglais) ou 23V (en français) : le 23^e point du méridien de la vessie, situé sur le dos, 1,5 cm à l'extérieur du processus épineux de la 2nd vertèbre lombaire.

Le point Tai Xi ou KI3 (en anglais) ou 3R en (français) : le 3^e point du méridien du rein, situé sur le bord interne du pied entre la malléole et le tendon d'Achille dans une dépression située au-dessus de la partie postéro-interne du calcanéum.



Figure 40: Cheminement des méridiens du gros intestin, du foie, de la vessie et du rein.(131)

Peu d'essais cliniques randomisés et en aveugle ont évalué l'efficacité de l'acupuncture dans le traitement de la douleur liée à l'endométriose. La littérature suggère, dans l'ensemble, que l'acupuncture réduit la douleur et les taux sériques de l'antigène CA-125 (le taux est corrélé au stade la maladie), quelle que soit l'intervention témoin utilisée. (120) Il faut tout de même souligner une revue Cochrane de 2011 qui conclue à son absence d'efficacité. (84)

Une étude américaine prospective randomisée en simple aveugle (Wayne et al 2008) a évalué l'efficacité de l'acupuncture japonaise sur les douleurs pelviennes chroniques chez dix-huit jeunes femmes (13 à 22 ans) endométriosiques diagnostiquées par laparoscopie. Elles ont suivi deux séances d'acupuncture par semaine pendant huit semaines consécutives : huit d'entre elles ont eu des séances placebo (aiguilles qui ne pénètrent que dans la peau, placées à des points non indiqués dans l'endométriose). Le traitement a entraîné une réduction des niveaux de douleur au cours des quatre premières semaines (- 4,8 points de l'EVA versus -1,4 pour le groupe placebo) – visible sur la figure 41 – et une baisse des difficultés à effectuer les activités quotidiennes. L'étude conclue que l'acupuncture japonaise peut être un traitement d'appoint des douleurs pelviennes dans l'endométriose chez les adolescentes, bien que des études à plus grandes échelles soient nécessaires pour le confirmer. (84,132)

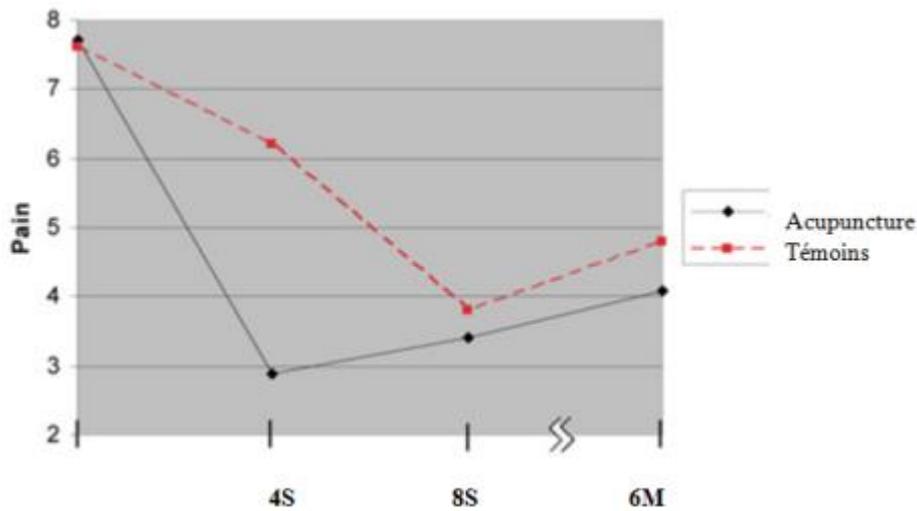


Figure 41: Evaluation de la douleur au cours du traitement par acupuncture.(132)

Une étude croisée autrichienne (Rubi-Klein et al 2011) menée sur cent femmes a également évalué l'efficacité de l'acupuncture sur les douleurs endométriosiques. Le groupe 1 a d'abord été traité par acupuncture à des points spécifiques de l'endométriose tandis que le groupe 2 a été traité à des points non spécifiques. Les résultats après cinq semaines de traitement ont indiqué une réduction significative de la douleur de 2,2 points sur l'EVA dans le groupe 1 et une réduction non significative de la douleur dans le second. Après croisement, effectué suite à deux cycles menstruels d'observation, le groupe 1 a signalé une aggravation de la douleur (+ 3,2 points), tandis que le groupe 2 a signalé une amélioration (- 3 points). Les résultats sont visibles sur la figure 42. L'étude conclue à des résultats bénéfiques pour l'utilisation de l'acupuncture dans l'endométriose. (84,133)

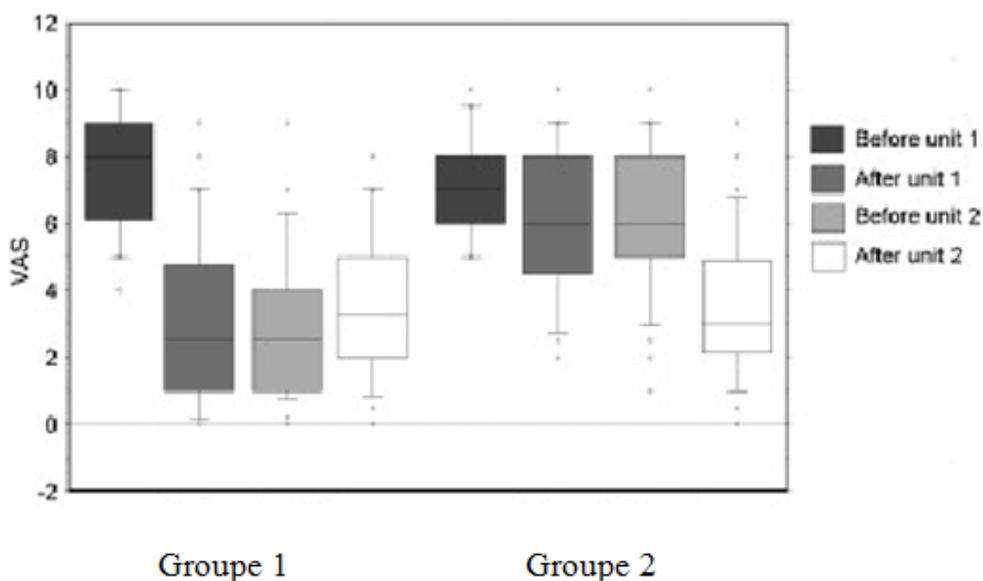


Figure 42: Evolution de la douleur au cours du traitement par acupuncture.(133)

De nombreuses thérapies dérivées de l'acupuncture sont couramment utilisées en Chine chez les femmes endométriosiques en association avec les plantes médicinales, l'acupuncture classique et la moxibustion. Il existe par exemple, « l'injection de points d'acupuncture » qui consiste à injecter des plantes médicinales et des médicaments dans les points d'acupuncture pour traiter les dysménorrhées ou « la thérapie de collage Acupoint », une thérapie externe, non invasive qui consiste en la réalisation de cataplasme de plantes médicinales que l'on vient placer sur des points d'acupuncture spécifiques. Les études scientifiques sont peu nombreuses, et ces pratiques ne sont pas recommandées et utilisées en France. (124)

5.2 La moxibustion

(124,130)

La moxibustion est une pratique utilisée en médecine traditionnelle chinoise qui applique de la chaleur sur des points spécifiques d'acupuncture à l'aide des moxas, c'est-à-dire de petits cônes ou bâtonnets constitué de plante, en général l'armoise «*Artemisia Vulgaris*» ou herbe de Saint Jean, en brûlant de la matière végétale au niveau des points d'acupuncture à stimuler. La moxibustion peut être directe (le moxa est directement posé sur la peau ou approché de celle-ci jusqu'à ressentir une brûlure) ou indirecte (des herbes type armoise et gingembre sont appliquées entre le moxa et les points d'acupuncture). La moxibustion peut être appliquée sur des aiguilles d'acupuncture pour améliorer son efficacité.

L'efficacité de la moxibustion est attribuée à la chaleur, aux effets anti-tumoraux et anti-inflammatoires de la fumée du moxa (par inhibition de la production de NO), aux effets intrinsèques des herbes utilisées et aux effets biophysiques (infrarouge lointain pour la moxibustion indirecte).

Cette pratique n'est pas sans risques, elle peut entraîner des brûlures, des infections, des réactions allergiques et des traumatismes.

Moins connue et moins populaire que l'acupuncture dans les pays occidentaux, en raison du manque d'études scientifiques, cette pratique est très utilisée en Chine, associée ou non à l'acupuncture, pour traiter l'endométriose. En France, la moxibustion est pratiquée mais elle n'est pas recommandée par les instances de santé et son efficacité n'est pas reconnue dans l'endométriose.



Figure 43: Moxibustion directe avec bâtonnet - Moxibustion directe avec cônes - Moxibustion indirecte - Moxibustion sur aiguilles d'acupuncture.

VI- L'ostéopathie

L'ostéopathie est une pratique manuelle qui vise à corriger les dysfonctions et douleurs grâce à des techniques de manipulation et de mobilisation. L'ostéopathe va tester les différentes zones du corps pour comprendre la cause de la douleur et ses répercussions, il va travailler sur les muscles, les ligaments, les tendons, les viscères et les fasciae.

C'est une thérapie complémentaire reconnue par la HAS comme contribuant à améliorer la qualité de vie des patientes endométriosiques. (82)

Une étude allemande (Sillem et al. 2016) menée sur vingt-huit patientes souffrant de douleurs pelviennes chroniques dont quatorze avec une endométriose confirmée par IRM et échographie, a évalué l'efficacité de l'ostéopathie sur les symptômes de la maladie. Elles ont suivi en moyenne six séances d'ostéopathie sur six semaines. Quelques semaines après la fin du traitement, les patientes ont été interrogées : dix-sept d'entre elles ont signalé une amélioration des symptômes (dont dix patientes avec une endométriose). Cette étude conclue que l'ostéopathie pourrait être une option de traitement efficace pour les femmes souffrant de douleurs pelviennes chroniques, qu'elles soient liées à l'endométriose ou non. (134)

Deux études françaises évaluant l'efficacité de l'ostéopathie, ont été menées successivement à l'hôpital Tenon à Paris, sur des femmes souffrant d'endométriose profonde avec atteinte colorectale confirmée par IRM et échographie. En France, il n'existe pas de technique d'ostéopathie recommandées spécifiquement pour l'endométriose. Les techniques mises en place dans ces études sont les techniques de référence utilisées par les ostéopathes américains chez les femmes souffrant de douleurs pelviennes. L'évaluation des bénéfices de l'ostéopathie a été objectivée par une comparaison de questionnaires remplis par les patientes en pré et post-traitement ostéopathique. (135,136)

(136) La première étude (Darai et al. 2015) menée entre 2012 et 2013 sur vingt patientes s'est intéressé uniquement aux bénéfices de l'ostéopathie sur la qualité de vie des patientes, évaluée par le questionnaire de vie SF-36, non spécifique de l'endométriose (trente-six questions réparties en huit items évaluant différentes dimensions de la qualité de vie). Parmi les quinze patientes ayant terminées le protocole, une amélioration significative de la plupart des items a été observé avec un taux de réussite global de 80% (douze patientes sur quinze) et un taux de réussite en intention de traiter de 60% (douze patientes sur vingt).

(135) La seconde étude (Darai et al. 2017) menée entre 2015 et 2016 sur quarante-six patientes a évalué l'impact de l'ostéopathie sur les symptômes cliniques (via un questionnaire de symptômes avec échelle visuelle analogique allant de 0 aucune douleur à 10 douleur maximale) et sur la qualité de vie (questionnaire SF-36).

- Un mois post-traitement, une amélioration de la qualité de vie globale a été rapportée chez 77,7% des patientes (voir la figure 44).

Items du questionnaire de qualité de vie SF-36	Score avant traitement ostéopathique (moyenne, déviation standard)	Score après traitement ostéopathique (moyenne, déviation standard)
Fonctionnement physique	68,2 ± 24,2	76,6 ± 24,4
Rôle physique	35,5 ± 38,2	53,8 ± 36,9
Douleur corporelle	44,1 ± 25,1	62,7 ± 23,6
Santé générale	43,3 ± 19,4	52,2 ± 16,3
Score physique	47,4 ± 20,9	61,6 ± 19,2
Vitalité	32,3 ± 18,1	40,7 ± 19,7
Fonctionnement social	41,8 ± 25,1	60,3 ± 25,7
Rôle émotionnel	36,1 ± 40,0	56,8 ± 43,0
Santé mentale	46,4 ± 19,1	60,8 ± 19,1
Score mental	38,7 ± 20,2	55,5 ± 22,0

Figure 44: Evaluation de la qualité de vie par le SF-36 avant et après traitement ostéopathique.(135)

- Elles rapportaient également une amélioration significative des symptômes gynécologiques, digestifs et généraux (notamment la dysménorrhée, l'asthénie et les douleurs à irradiation dorsale). Aucune amélioration n'est rapportée pour les symptômes urinaires, qui sont moins nombreux en cas d'endométriose profonde digestive. (voir la figure 45)
- Cette étude a été plus loin dans l'évaluation des bénéfices de l'ostéopathie, car avant le traitement, les femmes ont été regroupées en cluster en fonction de la typologie de leurs symptômes et de leur intensité. Les résultats sont les suivants : il semble que les bénéfices de l'ostéopathie soient plus importants chez les femmes ayant une intensité des symptômes la plus élevée (probabilité d'amélioration de la qualité de vie de 64%) en comparaison aux femmes avec des symptômes de faible intensité (30%). Cette étude suggère que l'ostéopathie peut être efficace chez les femmes souffrant d'endométriose grave, et qu'en ciblant celles qui ont une dysménorrhée, une asthénie et des douleurs à irradiation dorsale avec une intensité douloureuse d'au minimum sept sur l'échelle visuelle analogique, on pourrait s'attendre à une amélioration du score total de qualité de vie de 90%.

Items du questionnaire des symptômes	Score avant traitement ostéopathique (moyenne, déviation standard)	Score après traitement ostéopathique (moyenne, déviation standard)			
			<i>Urinaires</i>		
			Dysurie	1,8 ± 3,10	1,73 ± 3,03
			Besoin impérieux d'uriner	2,62 ± 3,06	2,2 ± 2,69
<i>Gynécologiques</i>			Fuites urinaires spontanées	0,88 ± 2,05	0,66 ± 1,46
Dysménorrhée	5,35 ± 4,17	3,22 ± 3,37	Fuites urinaires à l'effort	1,31 ± 2,60	0,86 ± 1,82
Dyspareunie	3,91 ± 3,43	2,4 ± 3,09	Impression de vessie toujours pleine	2,6 ± 3,15	1,71 ± 2,55
<i>Digestifs</i>			<i>Généraux</i>		
Diarrhée	3,46 ± 3,58	1,88 ± 2,50	Douleurs irradiant dans le dos	5,22 ± 3,66	3,31 ± 3,42
Constipation	4,68 ± 3,12	3,24 ± 2,61	Asthénie	6,4 ± 3,07	4,95 ± 2,86
Rectorragie	1,33 ± 2,09	0,26 ± 0,80			
Faux besoin d'aller à la selle	1,86 ± 2,82	1,11 ± 1,92			
Spasme ou crampe intestinale	5,02 ± 3,32	3,51 ± 2,52			
Dyschésie	4,22 ± 3,30	2,06 ± 2,57			

Figure 45: Evaluation des symptômes cliniques avant et après traitement ostéopathique.(135)

VII- La stimulation nerveuse électrique transcutanée (TENS)

Plusieurs études randomisées ont démontré que la stimulation nerveuse électrique transcutanée (TENS) réduit la douleur menstruelle par modulation de la contractibilité musculaire abdominale. (87) Elle consiste à transmettre des impulsions électriques près de la zone douloureuse par l'intermédiaire d'électrodes placées sur la peau. La TENS fonctionne suivant deux mécanismes d'action principaux : l'inhibition du signal douloureux « Gate Control » (l'appareil de stimulation génère des impulsions électriques qui activent des fibres nerveuses de plus gros calibre qui sont plus rapides que celles utilisées pour véhiculer la douleur. Le message est transmis au cerveau par l'intermédiaire de la moelle épinière, en retour on masque le signal douloureux pendant la durée de la séance de stimulation) et l'augmentation de la synthèse d'endorphines. (137)

Livia est un appareil médical de classe 2a enregistré auprès de l'ANSM et qui utilise l'électrostimulation pour soulager les dysménorrhées. Il obtenu les certifications FDA (Food and Drug Administration) et CE (Conformité Européenne) qui prouvent que le dispositif est non seulement sûr, qu'il répond aux normes de sûreté imposées et que la vente est autorisée. Le dispositif est simple d'utilisation (voir figure 46 ci-dessous), portable, il peut être utilisé à tout moment y compris à l'extérieur et pendant l'exercice physique.(137)

Trois études cliniques menées sur deux cent vingt-huit femmes souffrant de dysménorrhées par des laboratoires indépendants ont montré que 87% des femmes ont été soulagées grâce à Livia ce qui a diminué leur consommation d'antidouleurs. (137)

Il est contre-indiqué chez les femmes portant un pacemaker ainsi que chez les femmes enceintes et allaitantes. (137)



Figure 46: Le dispositif LIVIA.(137)

VIII- L'activité physique

L'exercice physique régulier semble induire une augmentation des taux systémiques de cytokines anti-inflammatoires lui conférant des effets protecteurs contre l'endométriose. Il favoriserait également la réduction du flux menstruel et la relaxation musculaire ce qui diminuerait la douleur et les anomalies posturales. Enfin, l'activité physique permet d'augmenter la production de sérotonine dite « hormone du bonheur » ce qui améliore l'humeur, réduit l'anxiété et la dépression chez les femmes endométriosiques. (138)

Une étude (Carpenter et coll. 1995) a comparé l'utilisation du danazol seul versus le danazol combiné à un protocole d'exercice spécifique pendant vingt-quatre semaines. La récurrence de l'endométriose est survenue plus tard dans le groupe exercice (seize mois versus onze mois), sans différence significative. Mais l'exercice physique a réduit la survenue d'effets indésirables androgéniques. (84)

Une étude (Bergstrom et coll. 2015) a rapporté moins d'effets indésirables du traitement analogue à la GnRH lorsque des exercices étaient inclus dans le protocole thérapeutique : la diminution de la DMO était moindre. (84)

Le yoga est une thérapie complémentaire alternative non médicamenteuse reconnue par la HAS comme apportant un bénéfice dans la prise en charge de l'endométriose. (82) La combinaison d'exercices de relaxation, de respiration et de techniques posturales semble efficace pour soulager la douleur et améliorer la qualité de vie, sans modifier du flux menstruel. (84)

IX- Les cures thermales

(139)

Une cure thermale est un acte médical qui permet de traiter une pathologie grâce à un parcours de soins ciblés et encadrés par des professionnels de santé, et l'utilisation de

ressources naturelles dont les propriétés thérapeutiques (stimulantes, anti-inflammatoires, décongestionnantes et reminéralisantes) sont reconnues par l'Académie de Médecine.

Pour être prise en charge par la sécurité sociale, il faut une prescription du médecin traitant, une autorisation de la sécurité sociale et il est impératif de suivre la cure trois semaines d'affilées, soit dix-huit jours de cure (à raison de six jours par semaine). Pour les patientes endométriosiques, il est possible de choisir un établissement proposant une double orientation « Gynécologie » et « Rhumatologie ». Les établissements sont cités sur la figure 47.

Différents soins sont proposés :

- Une irrigation vaginale à faible pression auto-administrée pendant le bain, à l'aide d'une canule reliée à un bock d'eau thermale diluée et d'eau mère pour des effets antalgiques et décongestionnant.
- Une application localisée d'une compresse d'eau de mer tiède (la nature de l'eau et la température sont choisies spécifiquement) sur un segment corporel pour des effets antalgiques et décongestionnant.
- Une douche d'eau thermale au jet à pression modulable, pour des effets stimulants, tonifiants et décontracturants
- Des séances de kinésithérapie dans une piscine thermale chauffée à 33 – 34°C. Les effets sont multiples : renforcement musculaire, assouplissement, apprentissage postural et diminution de la douleur grâce à la portance, à la nature de l'eau salée et de ses propriétés sédatives.

Ces soins peuvent être complétés par des groupes de parole, des ateliers de sophrologie, des ateliers de nutrition ou encore des cours de sport adaptés.



Figure 47: Liste des centres de cure thermale "gynécologique".(139)

CONCLUSION

Au cours des dernières années, les publications scientifiques sur l'endométriose se sont multipliées, la physiopathologie de la maladie est de mieux en mieux comprise, et les professionnels de santé sont plus sensibles, plus à l'écoute de leurs patientes et surtout mieux formés au diagnostic et à la prise en charge de la maladie.

Dans le même temps, des personnalités atteintes de la maladie ont témoigné de leur histoire dans les médias ce qui a permis de mettre en lumière l'endométriose auprès du grand public. La maladie jusqu'alors peu connue et reconnue, aux symptômes souvent banalisés, non-légitimés et honteux, qui touchent à des domaines tabous tels que les douleurs intimes, les difficultés de conception et la sexualité, s'est vue prendre une importance qui vient progressivement mettre à mal la culture qui tend à normaliser les douleurs féminines.

Cela a permis de libérer un peu la parole des femmes qui évoquent peut-être plus librement les dysménorrhées et qui osent se tourner davantage vers les professionnels de santé pour demander de l'aide.

Mais, même si l'endométriose est mieux connue aujourd'hui de tous, la pose d'un diagnostic reste longue et fastidieuse. Le diagnostic de certitude n'est posé qu'après une chirurgie coelioscopique avec analyse pathognomonique des lésions ce qui fait de l'endométriose une maladie chronique qui reste longtemps invisible à cause de l'absence de symptômes apparents et dont la prise en charge est retardée.

Des progrès sont à faire sur le diagnostic, de nombreuses équipes travaillent sur des techniques non invasives qui utiliseraient des biomarqueurs sanguins ou urinaires ou encore des tests ADN et qui ne rendraient pas nécessaire une intervention chirurgicale tout en permettant une détection plus précoce de la maladie.

La prise en charge thérapeutique de la maladie est également à optimiser. Actuellement, les traitements médicaux soulagent la douleur et l'inflammation (AINS) et font régresser les lésions endométriosiques en empêchant la formation de nouvelles lésions (traitements hormonaux), mais ils ne sont pas curatifs. Quand la maladie est trop avancée, la chirurgie est préconisée, mais elle a de nombreux effets indésirables. Les protocoles sont lourds, les complications nombreuses notamment sur la fertilité. Les douleurs peuvent persister malgré cet arsenal thérapeutique, c'est pourquoi de nombreuses femmes se tournent vers des thérapies complémentaires alternatives. Des recherches sont en cours sur des traitements non hormonaux, avec moins d'effets indésirables que les traitements actuellement disponibles, et qui n'empêcheraient pas une grossesse concomitante à la prise du traitement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Netter FH. Pelvis and perineum. In: Atlas of human anatomy. Elsevier; 2019. p. 333–401.
2. Le cycle menstruel. CNGOF - Dernières mises à jour le 31/05/16-<http://www.cngof.fr/communiqués-de-presse/103-le-cycle-menstruel> - Consulté le 08/05/20.
3. Bergeron C. Histologie et physiologie de l'endomètre normal. EMC (Elsevier SAS, Paris), Gynécologie, 31-L-10, 2006.
4. Merviel P, Cabry R, Brzakowski M, Dupond S, Boulard V, Lourdel E, et al. Cycle menstruel - EM Premium. 2011;
5. Mori T, Ito F, Koshiba A, Kataoka H, Takaoka O, Okimura H, et al. Local estrogen formation and its regulation in endometriosis. *Reprod Med Biol.* 2019 Oct;18(4):305–11.
6. Dumont A, Collinet P, Merlot B. Physiopathologie de l'endométriose. *Gynécologie.* 2017;
7. Borghese B, Santulli P, Marcellin L, Chapron C. Définition, description, formes anatomo-cliniques, pathogénèse et histoire naturelle de l'endométriose, RPC Endométriose CNGOF-HAS. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie.* 2018 Mar;46(3):156–67.
8. Benagiano G, Brosens I. History of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006 Aug;20(4):449–63.
9. Nezhat C, Nezhat F, Nezhat C. Endometriosis: ancient disease, ancient treatments. *Fertil Steril.* 2012 Dec;98(6):S1–62.
10. Velemir L, Krief M, Matsuzaki S, Rabischong B, Jardon K, Botchorishvili R, et al. Physiopathologie de l'endométriose. EMC - Gynécologie. 2008 Jan;3(3):1–16.
11. Gordts S, Koninckx P, Brosens I. Pathogenesis of deep endometriosis. *Fertil Steril.* 2017 Dec 1;108(6):872–885.e1.
12. Brosens I, Benagiano G. Is neonatal uterine bleeding involved in the pathogenesis of endometriosis as a source of stem cells? *Fertil Steril.* 2013 Sep 1;100(3):622–3.
13. Puttemans P, Benagiano G, Gargett C, Romero R, Guo S-W, Brosens I. Neonatal uterine bleeding as a biomarker for reproductive disorders during adolescence: a worldwide call for systematic registration by nurse midwife. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2017 Jun;30(12):1434–6.
14. Signorile PG, Baldi F, Bussani R, D'Armiento M, De Falco M, Baldi A. Ectopic endometrium in human fetuses is a common event and sustains the theory of müllerianosis in the pathogenesis of endometriosis, a disease that predisposes to cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2009;28(1):49.

15. Ferrero S, Remorgida V, Maganza C, Venturini PL, Salvatore S, Papaleo E, et al. Aromatase and endometriosis: estrogens play a role. *Ann N Y Acad Sci.* 2014 May;1317:17–23.
16. Zeitoun KM, Bulun SE. Aromatase: a key molecule in the pathophysiology of endometriosis and a therapeutic target. *Fertil Steril.* 1999 Dec;72(6):961–9.
17. McKinnon B, Mueller M, Montgomery G. Progesterone Resistance in Endometriosis: an Acquired Property? *Trends Endocrinol Metab TEM.* 2018;29(8):535–48.
18. García-Gómez E, Vázquez-Martínez ER, Reyes-Mayoral C, Cruz-Orozco OP, Camacho-Arroyo I, Cerbón M. Regulation of Inflammation Pathways and Inflammasome by Sex Steroid Hormones in Endometriosis. *Front Endocrinol.* 2019;10:935.
19. Huchon C, Aubry G, Ploteau S, Fauconnier A. Signes spécifiques cliniques évocateurs de l'endométriose (hors adénomyose) et questionnaires de symptômes, de douleur et qualité de vie, RPC Endométriose CNGOF-HAS. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie.* 2018 Mar;46(3):168–76.
20. Canis M, Matsuzaki S, Rivoire C, Jardon K, Tamburro S, Rabischong B, et al. Endométriose et douleur. *Douleur Analgésie.* 2007 Sep 1;20(3):141–9.
21. Regenet N, Metairie S, Cousin GM, Lehur PA. Endométriose colorectale. Diagnostic et prise en charge. *Ann Chir* 2001;126:734-42.
22. Haddad M, Cornu JN, Bonneau C, Ziberman S, Fedida B, Thomassin-Naggara I, et al. Endométriose et urologie. *EMC - Urologie* 2016 ;9(3):1-13 [Article 18-162-A-11].
23. Morotti M, Vincent K, Becker CM. Mechanisms of pain in endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017 Feb;209:8–13.
24. Coxon L, Horne AW, Vincent K. Pathophysiology of endometriosis-associated pain: A review of pelvic and central nervous system mechanisms. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Aug;51:53–67.
25. Aredo J, Heyrana K, Karp B, Shah J, Stratton P. Relating Chronic Pelvic Pain and Endometriosis to Signs of Sensitization and Myofascial Pain and Dysfunction. *Semin Reprod Med.* 2017 Jan 3;35(1):088–97.
26. Eller-Smith OC, Nicol AL, Christianson JA. Potential Mechanisms Underlying Centralized Pain and Emerging Therapeutic Interventions. *Front Cell Neurosci.* 2018;12:35.
27. Quiñones M, Urrutia R, Torres-Reverón A, Vincent K, Flores I. Anxiety, coping skills and hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis in patients with endometriosis. *J Reprod Biol Health.* 2015;3(1):2.
28. Matias-Guiu X, Stewart CJR. Endometriosis-associated ovarian neoplasia. *Pathology (Phila).* 2018 Feb;50(2):190–204.
29. Borghese B, Santulli P, Vaiman D, Alexandre J, Goldwasser F, Chapron C. Les cancers de l'ovaire associés à l'endométriose : physiopathologie et conséquences sur la pratique clinique. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2013 Jun;42(4):325–33.

30. Siufi Neto J, Kho RM, Siufi DF dos S, Baracat EC, Anderson KS, Abrão MS. Cellular, histologic, and molecular changes associated with endometriosis and ovarian cancer. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014 Feb;21(1):55–63.
31. Chene G, Caloone J, Moret S, Le Bail-Carval K, Chabert P, Beaufiles E, et al. L'endométriose est-elle une lésion pré-cancéreuse ? Perspectives et implications cliniques. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2016 Feb;44(2):106–12.
32. Kurman RJ, Shih I-M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol*. 2010 Mar;34(3):433–43.
33. Miller JE, Ahn SH, Monsanto SP, Khalaj K, Koti M, Tayade C. Implications of immune dysfunction on endometriosis associated infertility. *Oncotarget*. 2017 Jan 24;8(4):7138–47.
34. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012 Dec;39(4):535–49.
35. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017 Jun;96(6):659–67.
36. Sáez-Espinosa P, Velasco I, Lorca P, Acién MI, Romero A, Gómez-Torres MJ. Peritoneal fluid from women with endometriosis impairs human spermatozoa functionality. *Reprod Biol*. 2019 Dec 18;
37. <https://espacesanteleslucioles.com/localisations-et-symptomes-de-l-endometriose>.
38. Fritel X. Les formes anatomo-cliniques de l'endométriose. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2007 Apr;36(2):113–8.
39. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Nakashima M, Masuzaki H. Visible and occult microscopic lesions of endometriosis. *Gynecol Minim Invasive Ther*. 2014 Nov;3(4):109–14.
40. Khan KN, Masuzaki H, Fujishita A, Kitajima M, Sekine I, Ishimaru T. Higher activity by opaque endometriotic lesions than nonopaque lesions. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004 Apr;83(4):375–82.
41. Viscomi FA, Dias R, De Luca L, Franco MF de, Ihlenfeld MFK. [Correlation between laparoscopic aspects and glandular histological findings of peritoneal endometriotic lesions]. *Rev Assoc Medica Bras* 1992. 2004 Sep;50(3):344–8.
42. Canis M, Bourdel N, Botschorishvili R, Rabischong B, Gremeau A-S, Curinier S, et al. Endométriome ovarien. *EMC Gynécologie*. 2015 Jan;10(1).
43. Harirchian P, Gashaw I, Lipskind ST, Braundmeier AG, Hastings JM, Olson MR, et al. Lesion kinetics in a non-human primate model of endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2012 Aug;27(8):2341–51.

44. Braun KM, Diamond MP. The biology of adhesion formation in the peritoneal cavity. *Semin Pediatr Surg.* 2014 Dec;23(6):336–43.
45. Abd El-Kader AI, Gonied AS, Lotfy Mohamed M, Lotfy Mohamed S. Impact of Endometriosis-Related Adhesions on Quality of Life among Infertile Women. *Int J Fertil Steril.* 2019 Apr;13(1):72–6.
46. Fortin CN, Saed GM, Diamond MP. Predisposing factors to post-operative adhesion development. *Hum Reprod Update.* 2015 Aug;21(4):536–51.
47. Gordts S, Grimbizis G, Campo R. Symptoms and classification of uterine adenomyosis, including the place of hysteroscopy in diagnosis. *Fertil Steril.* 2018;109(3):380–388.e1.
48. Brun J-L, Botohaly Z., Benjoar M, Marty M, Bazot M. Adénomyose : diagnostic. *EMC Gynécologie.* 2014 Juillet;9(3).
49. Rolla E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *F1000Research.* 2019;8.
50. Lee S-Y, Koo Y-J, Lee D-H. Classification of endometriosis. *Yeungnam Univ J Med.* 2020 Aug 7;
51. Haas D, Shebl O, Shamiyeh A, Oppelt P. The rASRM score and the Enzian classification for endometriosis: their strengths and weaknesses. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013 Jan;92(1):3–7.
52. the members of the French Endometriosis Study Group (GEE), Tran DK, Belaisch J. Is it time to change the ASRM classification for endometriosis lesions? Proposal for a functional FOATiaRVS classification. *Gynecol Surg.* 2012 Nov;9(4):369–73.
53. Burla L, Scheiner D, Samartzis EP, Seidel S, Eberhard M, Fink D, et al. The ENZIAN score as a preoperative MRI-based classification instrument for deep infiltrating endometriosis. *Arch Gynecol Obstet.* 2019 Jul;300(1):109–16.
54. Morgan-Ortiz F, López-de la Torre MA, López-Zepeda MA, Morgan-Ruiz FV, Ortiz-Bojórquez JC, Bolívar-Rodríguez MA. Clinical characteristics and location of lesions in patients with deep infiltrating endometriosis using the revised Enzian classification. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2019 28;20(3):133–7.
55. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril.* 2010 Oct;94(5):1609–15.
56. Boujenah J, Poncelet C, Madelenat P. Conseils pratiques pour l'utilisation de l'Endometriosis Fertility Index (EFI). *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2016 May;44(5):259–62.
57. Dai Y, Zhang X, Xue M, Zhou Y, Sun P, Leng J. Not Having Been Breastfed May Protect Chinese Women From Developing Deep Infiltrating Endometriosis: Results From Subgroup Analyses of the FEELING Study. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif.* 2019 Aug;26(8):1158–67.

58. Upson K, Sathyanarayana S, Scholes D, Holt VL. Early-life factors and endometriosis risk. *Fertil Steril*. 2015 Oct;104(4):964–971.e5.
59. Harris HR, Wieser F, Vitonis AF, Rich-Edwards J, Boynton-Jarrett R, Bertone-Johnson ER, et al. Early life abuse and risk of endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2018 01;33(9):1657–68.
60. Teicher MH, Andersen SL, Polcari A, Anderson CM, Navalta CP, Kim DM. The neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment. *Neurosci Biobehav Rev*. 2003 Mar;27(1–2):33–44.
61. History | Nurses' Health Study [Internet]. [cited 2020 May 1]. Available from: <https://www.nurseshealthstudy.org/about-nhs/history>
62. Liebermann C, Kohl Schwartz AS, Charpidou T, Geraedts K, Rauchfuss M, Wölfler M, et al. Maltreatment during childhood: a risk factor for the development of endometriosis? *Hum Reprod Oxf Engl*. 2018 Jun 26;
63. Farland LV, Missmer SA, Bijon A, Gusto G, Gelot A, Clavel-Chapelon F, et al. Associations among body size across the life course, adult height and endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2017 01;32(8):1732–42.
64. Hemmert R, Schliep KC, Willis S, Peterson CM, Louis GB, Allen-Brady K, et al. Modifiable life style factors and risk for incident endometriosis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2019;33(1):19–25.
65. 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. *Epidemiol Camb Mass*. 2007 May;18(3):402–8.
66. Harris HR, Eke AC, Chavarro JE, Missmer SA. Fruit and vegetable consumption and risk of endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2018 01;33(4):715–27.
67. Jurkiewicz-Przondziono J, Lemm M, Kwiatkowska-Pamuła A, Ziółko E, Wójtowicz MK. Influence of diet on the risk of developing endometriosis. *Ginekol Pol*. 2017;88(2):96–102.
68. Yamamoto A, Harris HR, Vitonis AF, Chavarro JE, Missmer SA. A prospective cohort study of meat and fish consumption and endometriosis risk. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(2):178.e1-178.e10.
69. Khanaki K, Nouri M, Ardekani AM, Ghassemzadeh A, Shahnazi V, Sadeghi MR, et al. Evaluation of the relationship between endometriosis and omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids. *Iran Biomed J*. 2012;16(1):38–43.
70. Nodler JL, Harris HR, Chavarro JE, Frazier AL, Missmer SA. Dairy consumption during adolescence and endometriosis risk. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Sep 14;
71. Vassiliadis S, Athanassakis I. A 'conditionally essential' nutrient, L-carnitine, as a primary suspect in endometriosis. *Fertil Steril*. 2011 Jun 30;95(8):2759–60.

72. Collinet P, Fritel X, Revel-Delhom C, Ballester M, Bolze PA, Borghese B, et al. Prise en charge de l'endométriose: recommandations pour la pratique clinique CNGOF-HAS (texte court). *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. 2018;46(3):144–155.
73. Philip C-A, Dubernard G. Performances et place de l'échographie dans le diagnostic de l'endométriose, RPC Endométriose CNGOF–HAS. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. 2018 Mar;46(3):185–99.
74. Comment se déroule une échographie abdomino-pelvienne? - Mis à jour le 14/11/19 - <https://www.ameli.fr/assure/sante/examen/imagerie-medicale/deroulement-echographie-abdomino-pelvienne> - Consulté le 01/05/20.
75. ECHOGRAPHIE PELVIENNE - Disponible sur <http://drilhambennani.com/189/index.html> - Consulté le 29/10/20.
76. Bazot M, Thomassin-Naggara I, Bendifallah S, Poncelet E, Rousset P, Darai E. Imagerie de l'endométriose. Critères diagnostiques. *EMC - Radiologie et imagerie médicale - génito-urinaire - gynéco-obstétricale - mammaire* 2020;33(2):1-20 [Article 34-622-A-20].
77. Reid S, Espada M, Lu C, Condous G. To determine the optimal ultrasonographic screening method for rectal/rectosigmoid deep endometriosis: Ultrasound 'sliding sign,' transvaginal ultrasound direct visualization or both? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018 Nov;97(11):1287–92.
78. Comment se déroule une IRM? [Internet]. [cited 2020 May 1]. Available from: <https://www.ameli.fr/assure/sante/examen/imagerie-medicale/deroulement-irm>
79. Thomassin-Naggara I, Bendifallah S, Rousset P, Bazot M, Ballester M, Darai E. Performances et critères de qualité de l'IRM, du colo-scanner, de l'entéro IRM/CT pour le diagnostic d'endométriose pelvienne, RPC Endométriose CNGOF-HAS. *Gynécologie Obstétrique Fertilité et Sénologie* 46 (2018)177-184.
80. Coelioscopie - <http://www.dr-safia-taieb.tn/specialites/chirurgie/chirurgie-endoscopique/coelioscopie/#!/prettyPhoto> - Consulté le 30/09/20.
81. Belin N, Bontemps F. La contraception hormonale. *Monit Pharm*. 2013 Mar 16;Cahier 2 n° 2974.
82. CNGOF - HAS. Prise en charge de l'endométriose. Démarche diagnostique et traitement médical. Synthèse de la recommandation de bonne pratique. 2017 Décembre;1–8.
83. Borghese B, Santulli P, Streuli I, Lafay-Pillet M-C, de Ziegler D, Chapron C. Récidive de la douleur après chirurgie pour endométriose profonde: pourquoi? Que faire? *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2014 Jan;43(1):12–8.
84. Mira TAA, Buen MM, Borges MG, Yela DA, Benetti-Pinto CL. Systematic review and meta-analysis of complementary treatments for women with symptomatic endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2018 Oct;143(1):2–9.
85. Geoffron S, Cohen J, Sauvan M, Legendre G, Wattier JM, Darai E, et al. Traitement médical de l'endométriose: prise en charge de la douleur et de l'évolution des lésions par

- traitement hormonal. RPC Endométriose CNGOF-HAS. Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie. 2018 Mar;46(3):231–47.
86. Azoulay C, Daraï E. Traitement médicamenteux de l'endométriose (adénomyose exclue). EMC - Gynécologie. 2006 Jan;1(1):1–12.
87. Oladosu FA, Tu FF, Hellman KM. Nonsteroidal antiinflammatory drug resistance in dysmenorrhea: epidemiology, causes, and treatment. Am J Obstet Gynecol. 2018;218(4):390–400.
88. Belin N, Blanc A. L'endométriose. Monit Pharm. 2020 février;Cahier 2 n°3308.
89. Timour Q. Anti-inflammatoires: avantages et inconvénients des AINS versus corticoïdes. EMC - Médecine buccale 2008 Mars;3(1):1-10.
90. Vidal - Comment soigner les règles douloureuses? - Les anti-inflammatoires non stéroïdiens dans le traitement des dysménorrhées - Liste des médicaments mise à jour le 24/07/20 <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/sexualite-contraception/regles-douloureuses-dysmenorrhees.html?pb=traitements> - Consulté le 20/09/20.
91. Résumé des caractéristiques du produit : Nuvaring - Mis à jour le 12/12/16 <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0219448.htm>.
92. Harlaut A-G, Tourmen F, Loyer F. Contraceptifs hors pilule. 15 cas pratiques. Monit Pharm. 2014 février;Cahier 2 du n°3017.
93. Vidal : Evra, patch contraceptif - Mis à jour 24/07/20 <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp1280-EVRA.html> - Consulté le 20/09/20.
94. Lutényl / Lutéran et risque de méningiome: rappel des recommandations particulières préliminaires et des modalités de participation à la consultation publique - Point d'information ANSM du 24/09/20 <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Lutenyl-Luteran-et-risque-de-meningiome-rappel-des-recommandations-preliminaires-et-des-modalites-de-participation-a-la-consultation-publique-Point-d-Information> - Consulté le 01/10/20.
95. Résumé des caractéristiques du produit: Danatrol - Mis à jour le 16/07/15 <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0262094.htm>.
96. Résumé des caractéristiques du produit : Decapeptyl LP 11,25 mg - Mis à jour le 26/03/13 <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0302894.htm>.
97. Résumé des caractéristiques du produit : Decapeptyl LP 3 mg - Mis à jour le 26/07/17 <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0301216.htm>.
98. Résumé des caractéristiques du produit : Synarel - Mis à jour le 23/08/12 <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0213361.htm>.
99. Résumé des caractéristiques du produit : Gonapeptyl 3,75 mg - Mis à jour le 03/04/12 <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0209273.htm>.

100. Résumé des caractéristiques du produit : Enantone LP 3,75 mg - Mis à jour le 29/04/13 <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0224196.htm>.
101. Résumé des caractéristiques du produit : Enantone LP 11,25 mg - Mis à jour le 05/01/18 <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0313705.htm>.
102. Lamb YN. Elagolix: First Global Approval. *Drugs*. 2018 Sep;78(14):1501–8.
103. Taylor HS, Dun EC, Chwalisz K. Clinical evaluation of the oral gonadotropin-releasing hormone-antagonist elagolix for the management of endometriosis-associated pain. *Pain Manag*. 2019 Sep;9(5):497–515.
104. CNGOF-HAS. Prise en charge de l'endométriose. Traitement chirurgical et fertilité. Synthèse de la recommandation de bonne pratique. 2017 Décembre;1–3.
105. Chauvet P, Gremeau AS, Roman H, Canis M, Rabischong B, Pouly JL et al. Chirurgie pour l'endométriose annexielle. *EMC - Techniques chirurgicales - Gynécologie* 2016;11(1):1-10 [Article 41-982].
106. Diguisto C, Hébert T, Paternotte J, Kellal I, Marret H, Ouldamer L, et al. Laparoscopie robot-assistée pour endométriose colorectale: morbidité de la résection digestive et du shaving. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2015 Apr;43(4):266–70.
107. Rubod C, Gautier E Jean dit, Yazbeck C. Traitement chirurgical des endométriomes. Modalités et résultats en termes de douleur, fertilité et récurrence des techniques chirurgicales et de ses alternatives. *RPC Endométriose CNGOF-HAS. EMC, Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* 46(2018) 278-289.
108. Brun JL, Fenomanana S, Pelage L, Fernandez H. Adénomyose: traitement. *EMC - Gynécologie* 2015;10(2):1-9 [Article 150-A-50].
109. Pelage L, Fenomanana S, Brun J-L, Levailant J-M, Fernandez H. Traitements de l'adénomyose (hors désir de grossesse). *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2015 May;43(5):404–11.
110. Berling T, Bolze P-A, Berthiller J, Dubernard G, Lamblin G, Paparel P, et al. Morbidité et conséquences fonctionnelles de la chirurgie de l'endométriose urinaire. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. 2017 Jun;45(6):327–34.
111. Bolze P-A, Paparel P, Golfier F. Localisations urinaires de l'endométriose. Résultats et modalités techniques de la prise en charge chirurgicale. *RPC Endométriose CNGOF-HAS. Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. 2018 Mar;46(3):301–8.
112. Ballester M, Roman H. Prise en charge chirurgicale de l'endométriose profonde avec atteinte digestive, *RPC Endométriose CNGOF-HAS. Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. 2018 Mar;46(3):290–5.
113. Merlot B, Forestier D, Ballester M, Collinet P, Noailles M, Denost Q, et al. Endométriose digestive-techniques chirurgicales de prise en charge. *EMC - Techniques chirurgicales - Gynécologie* 2020;35(1):1-8 [Article 41-984].

114. Chauffour C, Pouly J-L, Gremeau A-S. Endométriome et prise en charge en FIV, RPC Endométriose CNGOF-HAS. Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie. 2018 Mar;46(3):349–56.
115. Plasmajet - Un outil chirurgical pour préserver le parenchyme ovarien. C'est possible! <http://www.plasmasurgical.com/pdf/GynaeBrochureFR-ML0001-01.pdf>.
116. Niro J, Panel P. Intérêt de l'hystérectomie avec ou sans annexectomie bilatérale dans le traitement chirurgical de l'endométriose, RPC Endométriose CNGOF-HAS. Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie. 2018 Mar;46(3):314–8.
117. Fermaut M, Nyangoh Timoh K, Lebacle C, Moszkowicz D, Benoit G, Bessede T. Identification des sites anatomiques à risque de lésion nerveuse lors de chirurgie pour endométriose pelvienne profonde. Gynécologie Obstétrique Fertil. 2016 May;44(5):302–8.
118. Rabischong B, Botchorishvili R, Bourdel N, Curinier S, Campagne-Loiseau S, Pouly JL, et al. Les techniques de préservation nerveuse dans la chirurgie de l'endométriose profonde pour prévenir les séquelles fonctionnelles urinaires et digestives : modalités techniques et résultats. RPC Endométriose CNGOF-HAS. Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie. 2018 Mar;46(3):309–13.
119. Armour M, Sinclair J, Chalmers KJ, Smith CA. Self-management strategies amongst Australian women with endometriosis: a national online survey. BMC Complementary and Alternative Medicine. 2019; 19(1):17.
120. Xu Y, Zhao W, Li T, Zhao Y, Bu H, Song S. Effects of acupuncture for the treatment of endometriosis-related pain: A systematic review and meta-analysis. PloS One. 2017;12(10):e0186616.
121. AltheaProvence 'ENDOMÉTRIOSE ET PLANTES' de Christophe Bernard - Publié le 15 février 2019 <https://www.altheaprovence.com/endometriose-et-plantes/> – Consulté le 27/09/20.
122. Endométriose Québec - Plantes médicinales et produits de santé naturels pouvant être utilisés dans les cas d'endométriose - Descriptions adaptées du livre Sagesse et Pouvoirs du Cycle Féminin Pérès M-P et LeBlanc S-M (2014) <https://endometriose.quebec/plantes-medicinales/> - Consulté le 22/09/20.
123. Ilhan M, Güragaç Dereli FT, Akkol EK. Novel Drug Targets with Traditional Herbal Medicines for Overcoming Endometriosis. Curr Drug Deliv. 2019;16(5):386–99.
124. Kong S, Zhang Y-H, Liu C-F, Tsui I, Guo Y, Ai B-B, et al. The complementary and alternative medicine for endometriosis: a review of utilization and mechanism. Evid-Based Complement Altern Med ECAM. 2014;2014:146383.
125. Maia H, Haddad C, Casoy J. Combining oral contraceptives with a natural nuclear factor-kappa B inhibitor for the treatment of endometriosis-related pain. Int J Womens Health. 2013;6:35–9.

126. Bakhtshirin F, Abedi S, YusefiZoj P, Razmjooee D. The effect of aromatherapy massage with lavender oil on severity of primary dysmenorrhea in Arsanjan students. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2015 Feb;20(1):156–60.
127. Ou M-C, Hsu T-F, Lai AC, Lin Y-T, Lin C-C. Pain relief assessment by aromatic essential oil massage on outpatients with primary dysmenorrhea: a randomized, double-blind clinical trial. *J Obstet Gynaecol Res.* 2012 May;38(5):817–22.
128. Samadipour E, Rakhshani MH, Kooshki A, Amin B. Local Usage of Nigella sativa Oil as an Innovative Method to Attenuate Primary Dysmenorrhea: A Randomized Double-blind Clinical Trial. *Oman Med J.* 2020 Sep 15;35(5):e167–e167.
129. Marzouk TMF, El-Nemer AMR, Baraka HN. The Effect of Aromatherapy Abdominal Massage on Alleviating Menstrual Pain in Nursing Students: A Prospective Randomized Cross-Over Study. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:1–6.
130. Chiu J-H. How does moxibustion possibly work? *Evid-Based Complement Altern Med ECAM.* 2013;2013:198584.
131. Points et méridiens d’acupuncture - <https://acupoints.fr> - Consulté le 05/10/20.
132. Wayne PM, Kerr CE, Schnyer RN, Legedza ATR, Savetsky-German J, Shields MH, et al. Japanese-style acupuncture for endometriosis-related pelvic pain in adolescents and young women: results of a randomized sham-controlled trial. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2008 Oct;21(5):247–57.
133. Rubi-Klein K, Kucera-Sliutz E, Nissel H, Bijak M, Stockenhuber D, Fink M, et al. Is acupuncture in addition to conventional medicine effective as pain treatment for endometriosis? A randomised controlled cross-over trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010 Nov;153(1):90–3.
134. Sillem M, Juhasz-Böss I, Klausmeier I, Mechsner S, Siedentopf F, Solomayer E. Osteopathy for Endometriosis and Chronic Pelvic Pain - a Pilot Study. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2016 Sep;76(9):960–3.
135. Daraï C, Bendifallah S, Foulot H, Ballester M, Chabbert-Bufferet N, Daraï E. Intérêt clinique du traitement ostéopathique chez les patientes ayant une endométrie colorectale : classification fondée sur les symptômes et la qualité de vie. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie.* 2017 Sep;45(9):472–7.
136. Daraï C, Deboute O, Zacharopoulou C, Laas E, Canlorbe G, Belghiti J, et al. Impact of osteopathic manipulative therapy on quality of life of patients with deep infiltrating endometriosis with colorectal involvement: results of a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015 May;188:70–3.
137. ‘Livia: le bouton stop pour vos règles’. disponible sur <https://mylivia.fr> - Consulté le 28/09/20.
138. Awad E, Ahmed HAH, Yousef A, Abbas R. Efficacy of exercise on pelvic pain and posture associated with endometriosis: within subject design. *J Phys Ther Sci.* 2017 Dec;29(12):2112–5.

139. EndoFrance: « Les cures thermales gynécologiques et endométriose » - <https://www.endofrance.org/la-maladie-endometriose/cures-thermales-gynecologiques-endometriose/> - Consulté le 29/09/20.

ANNEXES

Annexe 1 : La classification r-ASRM



AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS

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

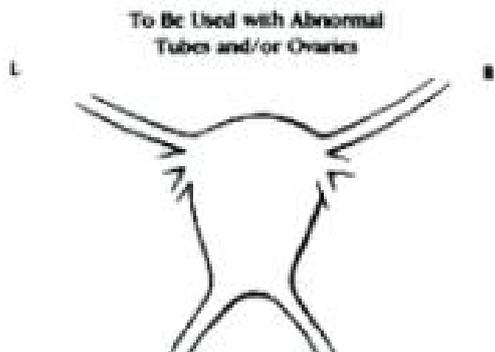
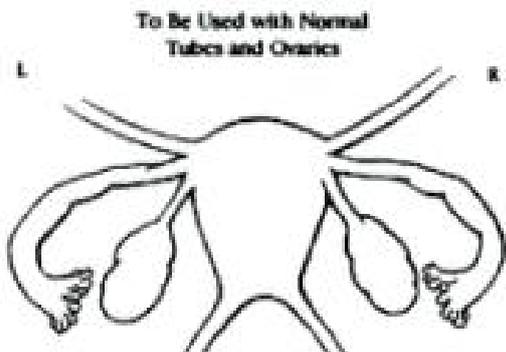
Total _____ Prognosis _____

PERITONEUM	ENDOMETRIOSIS	< 1cm	1-3cm	> 3cm
		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
Dense	4	8	16	
L. Filmy	1	2	4	
Dense	4	8	16	

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

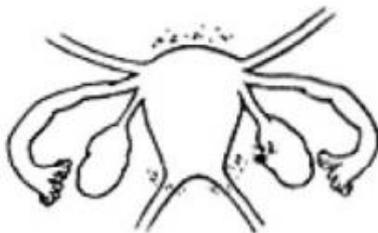
Additional Endometriosis: _____

Associated Pathology: _____



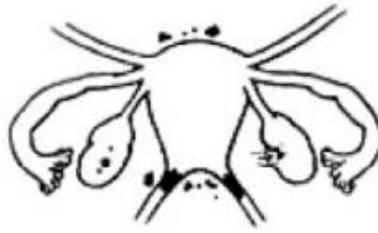
EXAMPLES & GUIDELINES

STAGE I (MINIMAL)



PERITONEUM		
Superficial Endo	- 1-3cm	- 2
R. OVARY		
Superficial Endo	- < 1cm	- 1
Filmy Adhesions	- < 1/3	- 1
TOTAL POINTS		4

STAGE II (MILD)



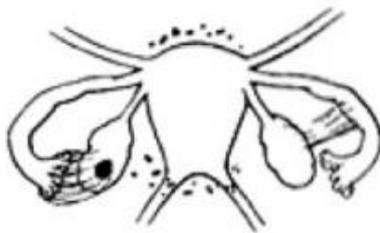
PERITONEUM		
Deep Endo	- > 3cm	- 6
R. OVARY		
Superficial Endo	- < 1cm	- 1
Filmy Adhesions	- < 1/3	- 1
L. OVARY		
Superficial Endo	- < 1cm	- 1
TOTAL POINTS		9

STAGE III (MODERATE)



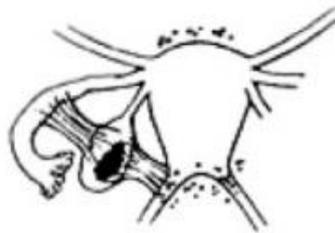
PERITONEUM		
Deep Endo	- > 3cm	- 6
CULDESAC		
Partial Obliteration		- 4
L. OVARY		
Deep Endo	- 1-3cm	- 16
TOTAL POINTS		26

STAGE III (MODERATE)



PERITONEUM		
Superficial Endo	- > 3cm	- 3
R. TUBE		
Filmy Adhesions	- < 1/3	- 1
R. OVARY		
Filmy Adhesions	- < 1/3	- 1
L. TUBE		
Dense Adhesions	- < 1/3	- 16*
L. OVARY		
Deep Endo	- < 1 cm	- 4
Dense Adhesions	- < 1/3	- 4
TOTAL POINTS		29

STAGE IV (SEVERE)

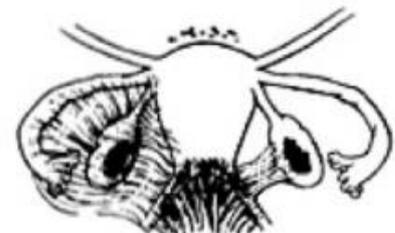


PERITONEUM		
Superficial Endo	- > 3cm	- 3
L. OVARY		
Deep Endo	- 1-3cm	- 32**
Dense Adhesions	- < 1/3	- 8**
L. TUBE		
Dense Adhesions	- < 1/3	- 8**
TOTAL POINTS		51

*Point assignment changed to 16

**Point assignment doubled

STAGE IV (SEVERE)



PERITONEUM		
Deep Endo	- > 3cm	- 6
CULDESAC		
Complete Obliteration		- 40
R. OVARY		
Deep Endo	- 1-3cm	- 16
Dense Adhesions	- < 1/3	- 4
L. TUBE		
Dense Adhesions	- > 2/3	- 16
L. OVARY		
Deep Endo	- 1-3cm	- 16
Dense Adhesions	- > 2/3	- 16
TOTAL POINTS		114

Determination of the stage or degree of endometrial involvement is based on a weighted point system. Distribution of points has been arbitrarily determined and may require further revision or refinement as knowledge of the disease increases.

To ensure complete evaluation, inspection of the pelvis in a clockwise or counterclockwise fashion is encouraged. Number, size and location of endometrial implants, plaques, endometriomas and/or adhesions are noted. For example, five separate 0.5cm superficial implants on the peritoneum (2.5 cm total) would be assigned 2 points. (The surface of the uterus should be considered peritoneum.) The severity of the endometriosis or adhesions should be assigned the highest score only for peritoneum, ovary, tube or culdesac. For example, a 4cm superficial and a 2cm deep implant of the peritoneum should be given a score of 6 (not 7). A 4cm

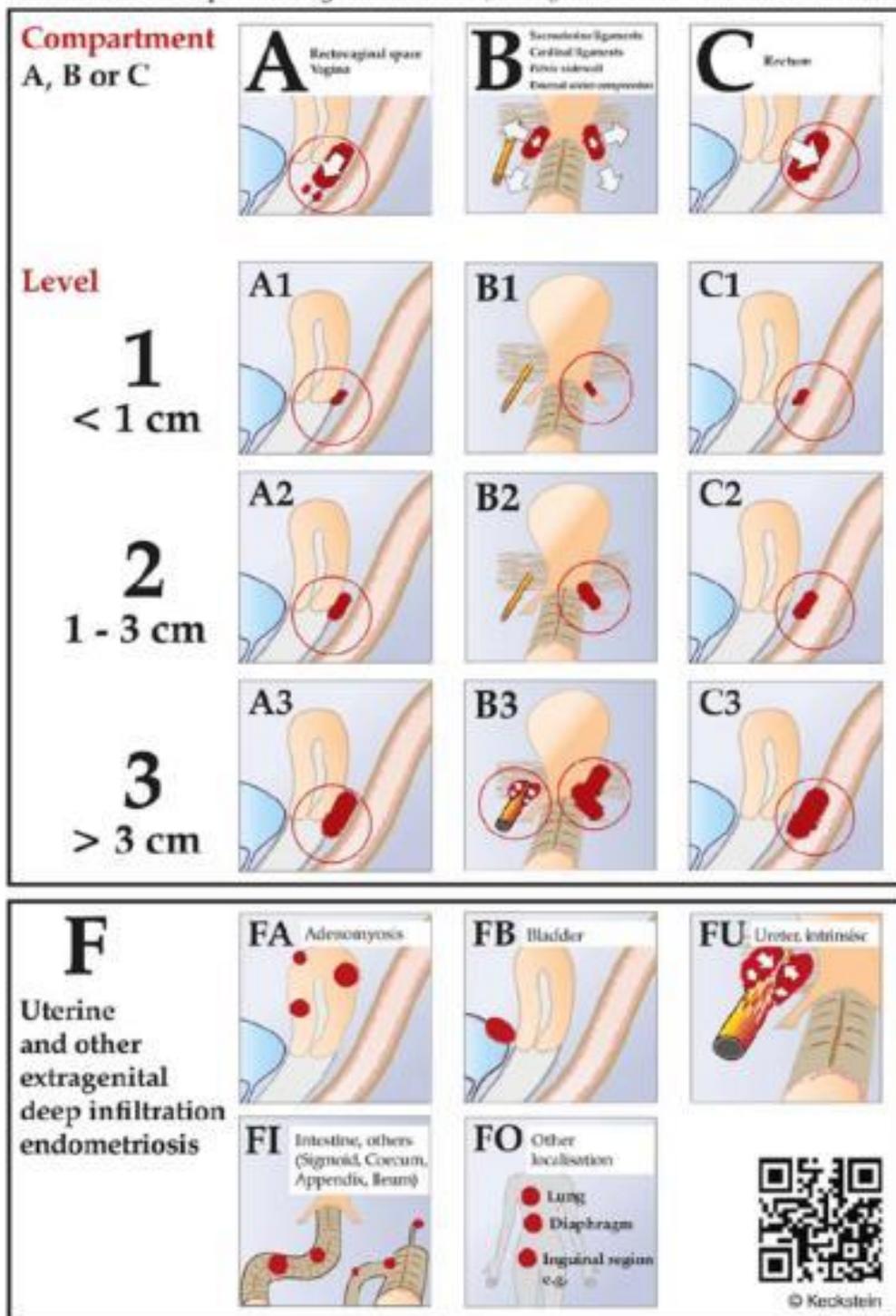
deep endometrioma of the ovary associated with more than 3cm of superficial disease should be scored 20 (not 24).

In those patients with only one adenexa, points applied to disease of the remaining tube and ovary should be multiplied by two. **Points assigned may be circled and totaled. Aggregation of points indicates stage of disease (minimal, mild, moderate, or severe).

The presence of endometriosis of the bowel, urinary tract, fallopian tube, vagina, cervix, skin etc., should be documented under "additional endometriosis." Other pathology such as tubal occlusion, leiomyomata, uterine anomaly, etc., should be documented under "associated pathology." All pathology should be depicted as specifically as possible on the sketch of pelvic organs, and means of observation (laparoscopy or laparotomy) should be noted.

ENZIAN 2012

Classification of Deep Infiltrating Endometriosis (according to the Endometriosis Research Foundation, SER)



Annexe 3 : Le score EFI

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI) SURGERY FORM

LEAST FUNCTION (LF) SCORE AT CONCLUSION OF SURGERY

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

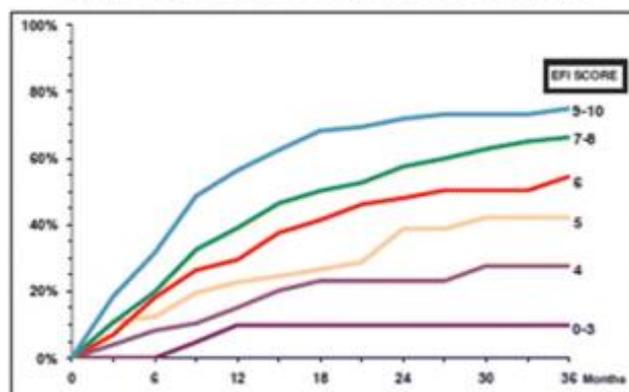
To calculate the LF score, add together the lowest score for the left side and the lowest score for the right side. If an ovary is absent on one side, the LF score is obtained by doubling the lowest score on the side with the ovary.

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

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI)

Historical Factors			Surgical Factors				
Factor	Description	Points	Factor	Description	Points		
Age	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 years infertile is > 3	0	If AFS Endometriosis Lesion Score is < 16	1			
Prior Pregnancy	If there is a history of a prior pregnancy	1	If AFS Endometriosis Lesion Score is ≥ 16	0			
	If there is no history of prior pregnancy	0	AFS Total Score				
Total Historical Factors			Total Surgical Factors				
EFI = TOTAL HISTORICAL FACTORS + TOTAL SURGICAL FACTORS:			<input type="text"/>	+	<input type="text"/>	=	<input style="border: 2px solid black;" type="text"/>
			Historical		Surgical		EFI Score

ESTIMATED PERCENT PREGNANT BY EFI SCORE



Annexe 4 : La classification FOATI

Endometriosis (FOATla.RVS of the GEE)			
LESIONS	0	1	2
F = (Foci –superficial peritoneum) =cumulated diameters	No lésion	1 – 6 cm	> 6 cm
O = Endometrioma (Mensuration by imagery).Ovarian Reserve by antral follicules count & AMH	No lésion	1 – 6 cm	> 6 or > 7 cm →Ovarian reserve decreased = alert
A = Adhesion = before adhesiolysis	No lésion	Incomplete preservation of the adnexal mobility	Lack of the adnexal mobility
T = Tube	No lesion	Incomplete tubal obstruction (distal or proximal):the best of 2 tubes	Permanent & complete occlusion of the 2 tubes
I = Inflammation	(-) = no inflammation	+ = hypervascularisation, peritoneal exsudation predominance of red lesions	+ = histological inflammatory tissue + = biological parameters ?
a = Adenomyosis (MRI)	(-) = normal junctional zone	Abnormal junctional zone	Endometrium in the outer myometrium
R.V.S. (Rectovaginal space)	No lésion	Lesion of the RVS	Lesion of the RVS + urinary = 2U + rectal = 2R +Urinary + Rectal = 2RU

Histology: F: + - x O: + - x A: + - x T: + - x I : + - x R.V.S. : + - x	F. O. A. T. I. a.. RVS.
--	--------------------------------

DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : ORGAERT Pauline INE 09050053740

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 27 / 11 / 2020 à 18h30.. Amphithéâtre ou salle : Pauling

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant : Orgaert

Avis du directeur de thèse

Nom : GRESSIER Prénom : Bernard

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date :
Signature:

Professeur B. GRESSIER
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier

RECU
22 Oct. 2020
Rep.:

Avis du président du jury

Nom : DINE Prénom : Thierry

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 6/10/20
Signature:

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable

23/10/2020
Le Doyen
B. DÉCAUDIN

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 2020/2021

Nom : ORGAERT
Prénom : Pauline

Titre de la thèse : « L'endométriiose : présentation d'une maladie gynécologique encore méconnue et prise en charge thérapeutique »

Mots-clés : Endomètre – Pathologie hormono-dépendante – Dysménorrhées – Dyspareunies – Douleurs pelviennes chroniques – Infertilité – Echographie – AINS – Contraception – Agonistes GnRH – Danazol – Chirurgie – Thérapies complémentaires

Résumé :

L'endométriiose est une pathologie gynécologique oestrogéno-dépendante chronique et multifactorielle qui touche 10 à 15% des femmes en âge de procréer et qui reste pourtant trop peu connue du corps médical, des femmes et de la population générale. La théorie physiopathologique communément admise est la théorie du reflux ou de l'implantation de Sampson. Le diagnostic de certitude repose sur la chirurgie coelioscopique et l'analyse pathognomonique des lésions, il est donc complexe et tardif. Vient s'ajouter la banalisation des symptômes ce qui entraîne un retard dans la prise en charge des patientes. Les traitements médicaux non curatifs tels que les AINS soulagent la douleur et l'inflammation, et les traitements hormonaux font régresser les lésions préexistantes et évitent la formation de nouvelles lésions. Dans les formes graves de la maladie, ces traitements sont insuffisants et la chirurgie (conservatrice ou radicale) est nécessaire pour supprimer les lésions mais elle altère la fertilité. Malgré ces traitements, les douleurs persistent parfois et les patientes peuvent se tourner vers les thérapies complémentaires alternatives.

Membres du jury :

Président : Monsieur DINE Thierry
Professeur de Pharmacie Clinique (PU-PH) Faculté de Pharmacie
Université de Lille
Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier de Loos-Haubourdin

Directeur de thèse / Assesseur: Monsieur GRESSIER Bernard
Professeur de pharmacologie (PU-PH) de la Faculté de Pharmacie
Université de Lille
Praticien hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières

Membre extérieur : Madame BREYNE Marine
Docteur en pharmacie