

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

**Soutenue publiquement le 17 mai 2022  
Par Mlle Maud CAILLIAU**

---

**Rôle du pharmacien d'officine dans le parcours de  
soin de patientes atteintes d'endométriose : étude de cas  
cliniques rencontrés à l'officine**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Professeur Thierry DINE

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

**Directeur, conseiller de thèse :** Professeur Bernard GRESSIER

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

**Assesseur(s) :** Docteur Sophie HOUPPERMANS

Docteur en pharmacie – Pharmacien titulaire – Pharmacie du centre Marquette Lez Lille

**Faculté de Pharmacie de Lille**  
**3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille**  
**03 20 96 40 40**  
**<https://pharmacie.univ-lille.fr>**

### Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens  
Vice-président Ressources humaines  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Etienne PEYRAT  
Christel BEAUCOURT  
Olivier COLOT  
Kathleen O'CONNOR  
Jérôme FONCEL  
Marie-Dominique SAVINA

### UFR3S

Doyen  
Premier Vice-Doyen  
Vice-Doyen Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoires-Partenariats  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen International et Communication  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Guillaume PENEL  
Éric BOULANGER  
Damien CUNY  
Sébastien D'HARANCY  
Hervé HUBERT  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Claire PINÇON  
Vincent SOBANSKI  
Dorian QUINZAIN

### Faculté de Pharmacie

Doyen  
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté  
Responsable des Services  
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE  
Benjamin BERTIN  
Stéphanie DELBAERE  
Anne GARAT  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE

### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

### Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85

M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

#### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81

Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27

Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85

Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

#### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

#### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

#### Maîtres de Conférences Associés

I. Civ.	II. Nom	III. Prénom	IV. Service d'enseignement	V. Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85

M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière



## **Faculté de Pharmacie de Lille**

**3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille**

**03 20 96 40 40**

**<https://pharmacie.univ-lille.fr>**

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

# REMERCIEMENTS

A Monsieur Bernard Gressier, je vous remercie d'avoir accepté d'encadrer cette thèse, de m'avoir accompagnée et conseillée pendant ce long travail.

A Monsieur Thierry Dine, je vous remercie de me faire l'honneur de présider cette thèse.

A Madame Sophie Houppermans, je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de m'avoir tant appris pendant tous mes stages.

A ma famille, mes parents, mon frère et ma sœur, je vous remercie de m'avoir épaulée et soutenue pendant ces longues années d'études.

A Louis, merci pour ton soutien et ta présence au quotidien.

A Céline, mon binôme de choc, merci pour ces longues heures de révisions, nos fous rires et tous les bons moments passés ensemble.

A Jerem, que je suivrai toujours dans ses aventures au bout du monde.

A toutes mes copines, merci d'être toujours présentes.

A l'équipe de la Pharmacie du Centre à Marquette-Lez-Lille pour ce qu'elle m'a apporté pendant mes stages.

A mes collègues de la Pharmacie Boschetti, pour la bonne entente et l'entraide au quotidien.

## Table des matières

<b>I. Introduction.....</b>	<b>12</b>
<b>II. Physiopathologie.....</b>	<b>13</b>
<b>A) L'endométriase .....</b>	<b>13</b>
1. Anatomie de l'uterus .....	13
2. Anatomie des trompes.....	14
3. Anatomie des ovaires .....	15
4. Cycle menstruel .....	15
5. Pathologie.....	20
<b>B) Pathogénie .....</b>	<b>21</b>
1. Differentes theories .....	22
2. Differents facteurs .....	23
3. Decouverte d'un gene mutant .....	25
<b>C) L'adénomyose .....</b>	<b>26</b>
<b>D) Diagnostic de l'endométriase .....</b>	<b>27</b>
1. Generalites .....	27
2. Chronologie du diagnostic .....	28
3. L'endotest® de ziwig .....	32
<b>E) Lésions : aspects et localisations .....</b>	<b>33</b>
<b>F) Les symptômes .....</b>	<b>36</b>
1. Les douleurs de la patiente .....	39
2. Les douleurs neuropathiques .....	39
<b>G) Les complications : cancer et infertilité .....</b>	<b>39</b>
1. Cancer .....	39
2. Infertilité .....	40
<b>H) Les traitements.....</b>	<b>42</b>
1. Les medicaments .....	42
2. Les traitements non medicamenteux.....	63
3. La chirurgie.....	67
<b>I) Action politique sur la prise en charge de l'endométriase.....</b>	<b>69</b>
<b>III. Etude de cas cliniques rencontrés à l'officine .....</b>	<b>71</b>
<b>IV. Conclusion.....</b>	<b>79</b>
<b>V. Bibliographie.....</b>	<b>80</b>
<b>Vi. Annexes.....</b>	<b>86</b>

# **I. INTRODUCTION**

L'endométriose est une maladie gynécologique chronique qui affecte une femme sur dix soit 1,5 à 2,5 millions de femmes en France.

Le docteur Von Rokitansky fut le premier à décrire l'endométriose comme étant « la présence de muqueuse utérine en dehors de l'utérus » dès 1860.

Mais le terme « endométriose » n'est apparu qu'en 1921 avec le Dr Sampson qui s'intéressa de près à cette maladie et en proposa la première hypothèse physiopathologique. Il fut également le premier à observer et à décrire les kystes chez de nombreuses patientes et à remarquer qu'ils réagissaient comme l'utérus, sous l'influence des hormones ovariennes.

Il estimait déjà à l'époque que 10% de la population féminine semblait touchée par cette pathologie.

Cent ans après, l'endométriose reste une maladie mystérieuse tant elle revêt des formes multiples. Dans la mesure où il n'y a pas une mais des endométrioses, la prise en charge doit être individualisée.

L'endométriose est une maladie longtemps ignorée, parfois très difficile à vivre au quotidien qui se définit comme la présence en dehors de la cavité utérine de tissu endométrial qui subira, lors de chacun des cycles menstruels, l'influence des modifications hormonales.

La physiopathologie de l'endométriose n'est pas univoque et fait intervenir de nombreuses hypothèses.

L'endométriose est ainsi responsable de douleurs pelviennes qui peuvent être particulièrement invalidantes mais aussi d'infertilité.

Ces symptômes ont un impact considérable sur la qualité de vie des patientes avec un retentissement majeur sur leur vie personnelle et conjugale mais également professionnelle et sociale.

Alors que la prise en charge de cette pathologie génère un coût considérable, faisant de cette maladie un véritable problème de santé publique, la fréquence de l'endométriose reste sous estimée et la maladie est encore méconnue du grand public et de nombreux médecins.

Nous verrons dans une première partie la physiopathologie de l'endométriose avec la pathogénie, le diagnostic, les aspects et les locations des lésions, les symptômes, les traitements et les complications.

Puis nous étudierons dans une deuxième partie les cas cliniques rencontrés à l'officine.

## II. PHYSIOPATHOLOGIE

### A) L'ENDOMETRIOSE

#### 1. ANATOMIE DE L'UTERUS

L'utérus est un organe musculaire impair, médian, mesurant 6 à 7 cm de long et 4 cm de large.

Il se situe entre la vessie en avant et le rectum en arrière.

Il est marqué par une cavité ayant la forme d'un triangle inversé.

L'utérus est composé de 3 parties :

- le corps utérin dont la partie supérieure forme le fond
- l'isthme : unissant le corps et le col
- le col de l'utérus

La paroi utérine est composée de 3 couches :

- l'endomètre qui est le tissu fonctionnel
- le myomètre qui est une musculature très épaisse représentée par 3 couches (longitudinale interne, externe et plexiforme)
- la séreuse qui est la couche de transition avec les organes du voisinage, dont le dôme supérieur se confond avec le péritoine et se poursuit vers la trompe, et une adventice qui fait la jonction avec les autres organes du pelvis (la vessie en avant et le rectum en arrière).

Le col est la partie inférieure de l'utérus où l'utérus se joint au sommet du vagin.

Le col est divisé en 2 portions par la zone d'insertion vaginale :

- Partie supra-vaginale qui prolonge le corps de l'utérus
- Partie intra-vaginale :
  - Qui est visible au speculum et accessible par le toucher vaginal et le toucher rectal
  - Cette portion est percée d'un orifice, l'orifice externe du col, qui se prolonge vers le haut à l'intérieur de l'utérus par le canal cervical.

Le col comporte 3 segments anatomiques :

- L'endocol est la portion à l'intérieur du col. Il relie l'orifice externe du canal cervical à l'isthme utérin. Il est formé d'un tissu contenant des glandes sécrétant la glaire cervicale.
- Une zone de jonction
- L'exocol est la portion à l'extérieure du col, à la partie haute du vagin.

Les glandes de la muqueuse qui tapissent le canal cervical sécrètent la glaire cervicale, un liquide lubrifiant et continuellement présent dans le vagin qui s'épaissit pour former une barrière mécanique antibactérienne.

Quelques jours avant l'ovulation, sous l'influence de la progestérone et des oestrogènes, l'orifice externe du canal cervical s'élargit. La glaire devient très abondante, fluide et limpide afin de permettre aux spermatozoïdes de pénétrer dans le canal cervical puis dans la cavité utérine.

L'utérus a des orientations différentes selon les femmes. La position la plus courante est l'antéversion, c'est à dire que l'utérus est penché en avant et repose sur la vessie.

Mais il est tout aussi physiologique d'avoir un utérus en position droite ou penché vers l'arrière : position rétroversée. (1)(2)(3)

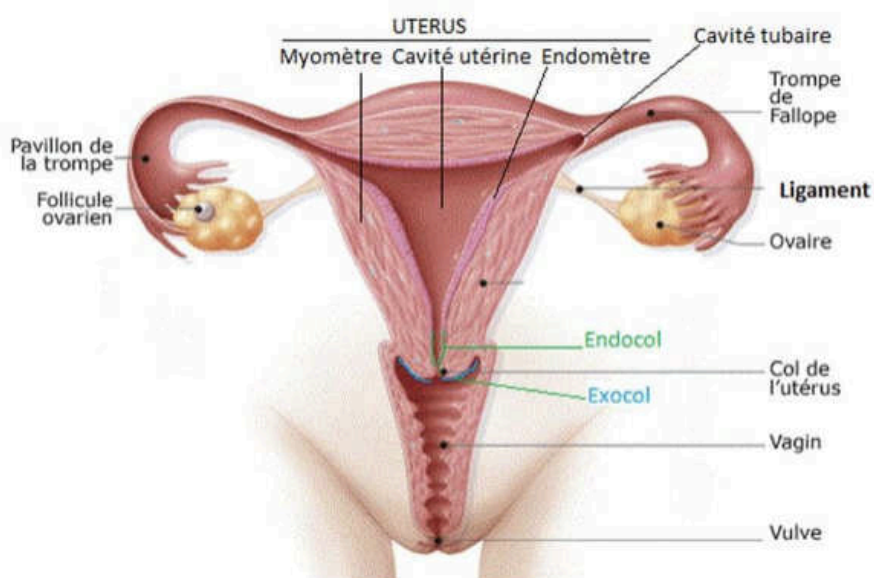


Schéma 1 : Coupe frontale de l'appareil génital féminin (1)

## 2. ANATOMIE DES TROMPES

Les trompes de Fallope ou trompes utérines sont des organes pairs et symétriques en forme de tube d'environ 12 cm de long.

Elles relient les ovaires à l'utérus.

Elles sont formées de 4 parties :

- Le pavillon ou l'infundibulum : portion externe dilatée, formant des franges. Ces franges sont face à l'ovaire. C'est une partie ouverte dans la cavité abdominale faisant de la femme une personne originale car son péritoine est ouvert sur l'extérieur
- L'ampoule : portion plus dilatée
- L'isthme au milieu
- Le segment utérin, dans la paroi utérine et qui s'ouvre dans la cavité utérine par l'ostium

Le rôle fondamental de la trompe est la fécondation qui aura lieu au niveau de l'ampoule.

Dès l'ovulation, les franges du pavillon auront des mouvements rythmiques, qui aspirent l'ovocyte récemment ovulé vers l'utérus car ce dernier n'a pas de mobilité propre.

En parallèle, les spermatozoïdes remontent de la cavité utérine et l'ampoule va les brasser pour favoriser leur rencontre aléatoire avec l'ovocyte.

L'ovule fécondé descendra jusqu'au niveau de l'utérus où il s'implantera 5 jours plus tard.

### 3. ANATOMIE DES OVAIRES

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

Ce sont des organes pairs et symétriques, situés dans la cavité pelvienne. Ils ont une forme ovoïde de 3 cm de long et 2 cm de large.

Ils ont la même présentation que les autres organes abdominaux donc :

- L'organe est attaché par une canalisation unique : le mésovarium
- Le ligament large recouvre tous les organes du pelvis
- Le péritoine est confondu avec le ligament large puis épouse le mésovarium et l'ovaire, nous le décrivons comme un épithélium superficiel de l'ovaire.

Les ovaires sont unis à l'utérus par le ligament propre de l'ovaire (ou ligament utéro-ovarien) via le ligament large par un épaississement de celui-ci. C'est une zone très vascularisée que nous appelons le méso-ovarien, qui se trouve entre les ovaires et l'utérus.

Il est plus ou moins dépendant de la mobilité utérine. (4)(5)

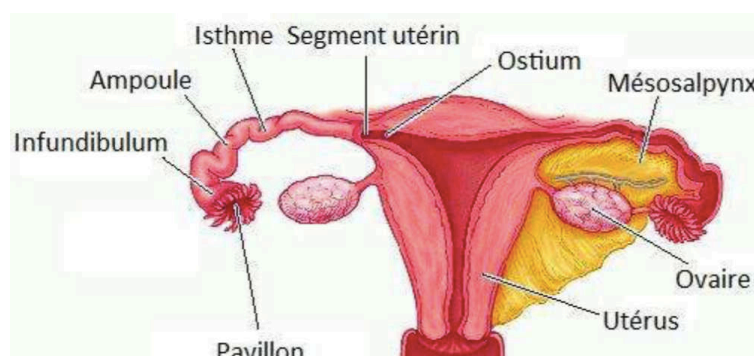


Schéma 2 : Anatomie des trompes utérines (5)

### 4. CYCLE MENSTRUEL

Le cycle menstruel est l'ensemble des phénomènes physiologiques de la femme se préparant à une possible fécondation chaque mois.

Il débute à la puberté et se termine à la ménopause.

La durée moyenne d'un cycle entier est de 28 jours (mais il varie entre 25 et 35 jours) avec J1 le 1<sup>er</sup> jour des règles et J14 la fécondation.

Le cycle menstruel se découpe en 2 phases déclenchées par les hormones sécrétées par le cerveau et les ovaires :

- **Phase 1 = phase oestrogénique ou folliculaire**

Cette phase commence le premier jour des règles et dure environ 14 jours.

Les follicules ovariens abritent chacun un ovule.

La sécrétion de la FSH par l'hypophyse provoque la croissance de plusieurs follicules ovariens. On parle de recrutement d'une cohorte de follicules.

Ce développement de la cohorte folliculaire provoque une synthèse d'oestradiol qui va bloquer la production de FSH par l'hypophyse.

La diminution du taux de FSH entraîne un deuxième recrutement folliculaire. En effet, un seul follicule arrive à maturité. Il est alors appelé follicule de De Graaf ou follicule mûr.

Les autres follicules restent bloqués dans l'ovaire et vont dégénérer.

De plus, les oestrogènes produits permettent à l'endomètre de s'épaissir afin d'accueillir l'embryon en cas de fécondation.

Le taux d'oestrogènes augmente et déclenche le pic de LH par l'hypophyse, ce qui permet la rupture du follicule mature et la libération de l'ovule. C'est l'ovulation.

L'ovule descend de la trompe de Fallope jusqu'à l'utérus pendant 3 à 4 jours. Il est fécondable pendant environ 24 heures. Puis il est détruit s'il n'a pas rencontré de spermatozoïdes.

La fenêtre de fertilité de la femme correspond aux jours proches de l'ovulation.

- **Phase 2 = phase progestéronique ou lutéale**

La seconde phase du cycle commence après l'ovulation et dure environ 14 jours.

Après l'ovulation, sous l'action de la LH, le follicule vide se transforme en corps jaune (ou corps lutéal). Ce corps jaune sécrète des oestrogènes et une grande quantité de progestérone qui agit sur l'épaississement de l'endomètre.

La production de progestérone atteint un pic environ 8 jours après l'ovulation, puis elle diminue car l'hypophyse arrête la sécrétion de LH.

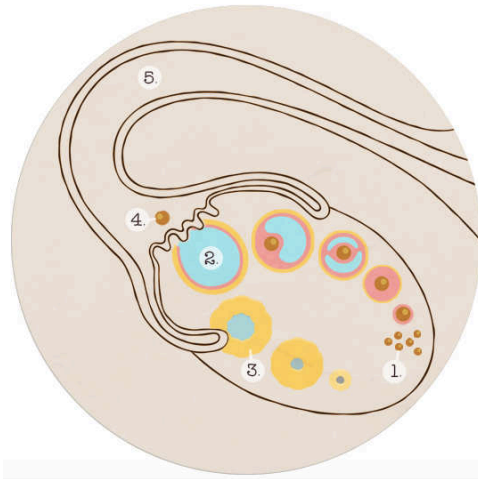
Le corps jaune se détériore aux alentours du 23<sup>ème</sup> jour jusqu'au 28<sup>ème</sup> jour.

Ceci provoque également une diminution du taux d'oestrogènes.

Cette variation hormonale influence l'état de l'endomètre : la chute des hormones ovariennes entraîne la contraction des artères endométriales aboutissant à l'anoxie de l'endomètre et donc à sa desquamation qui s'évacue par le vagin sous forme de saignements, ce qu'on appelle les règles.

Les règles durent environ 5 jours et sont variables selon les femmes. (6)





Légende :

1. Ovocyte
2. Ovulation
3. Corps jaune
4. Ovule
5. Trompe de Fallope

Schéma 3 : Développement d'un ovocyte (7)

L'endomètre présente deux phases différenciées par l'action des oestrogènes et de la progestérone au long du cycle :

- endomètre de type prolifératif : il s'épaissit peu à peu sous l'effet des oestrogènes
- endomètre de type sécrétoire : il atteint sa maturité et devient réceptif grâce à la progestérone sécrétée par le corps jaune. (8)

Le cycle menstruel dépend également de plusieurs hormones :

- **La GnRH (Gonadotrophin Releasing Hormone) :**

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

Elle permet la sécrétion également pulsatile des gonadotrophines (LH et FSH) par l'hypophyse.

- **La LH (hormone lutéinisante) :**

La LH est une gonadotrophine sécrétée par l'hypophyse.

Elle permet la formation du corps jaune.

Elle stimule la production de progestérone et d'oestradiol, ce qui inhibe la sécrétion de GnRH et de LH : on parle de rétrocontrôle.

Pendant les premiers jours du cycle, le taux de LH augmente puis se maintient en plateau puis augmente à nouveau 3 à 4 jours avant le pic ovulatoire puis diminue lentement jusqu'au prochain cycle.

- **La FSH (hormone folliculo-stimulante) :**

La FSH est également une gonadotrophine sécrétée par l'hypophyse.

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

Elle stimule la production de progestérone et d'inhibine, ce qui inhibe la sécrétion de FSH : on parle de rétrocontrôle.

Lors des premiers jours du cycle, le taux de FSH augmente puis se maintient en plateau, puis décroissance interrompue par un pic de LH. Le taux de FSH diminue puis remonte lors des 3 à 4 derniers jours du cycle (croissance folliculaire du cycle suivant).

La FSH diminue dès que le follicule le plus sensible devient follicule de De Graaf afin d'éviter la stimulation d'autres follicules lors du cycle.

- **L'oestradiol :**

L'oestradiol est un œstrogène, c'est une hormone stéroïdienne sécrétée par l'ovaire. Elle exerce un rétro contrôle négatif au niveau hypothalamique et hypophysaire sur la sécrétion de LH. Mais au milieu du cycle, ce rétro contrôle devient positif.

Elle exerce un rétro contrôle négatif sur la sécrétion de FSH pendant quasiment tout le cycle.

Pendant la phase oestrogénique (ou folliculaire), l'oestradiol augmente lentement puis exponentiellement pendant les 7 jours précédant le pic de LH, pour atteindre son maximum 24 heures avant le pic de LH.

Après le pic de LH, on observe une diminution brutale de l'oestradiol.

Pendant la phase progestéronique (ou lutéale), le taux d'oestradiol augmente à nouveau pour former un léger pic 7 jours après l'ovulation puis diminue progressivement en l'absence de fécondation.

- **La progestérone :**

La progestérone est également une hormone stéroïdienne sécrétée par l'ovaire.

Pendant la phase oestrogénique, le taux de progestérone est très bas.

Pendant la phase progestéronique, dès le pic de LH, le taux de progestérone augmente de façon importante puis diminue en l'absence de fécondation.

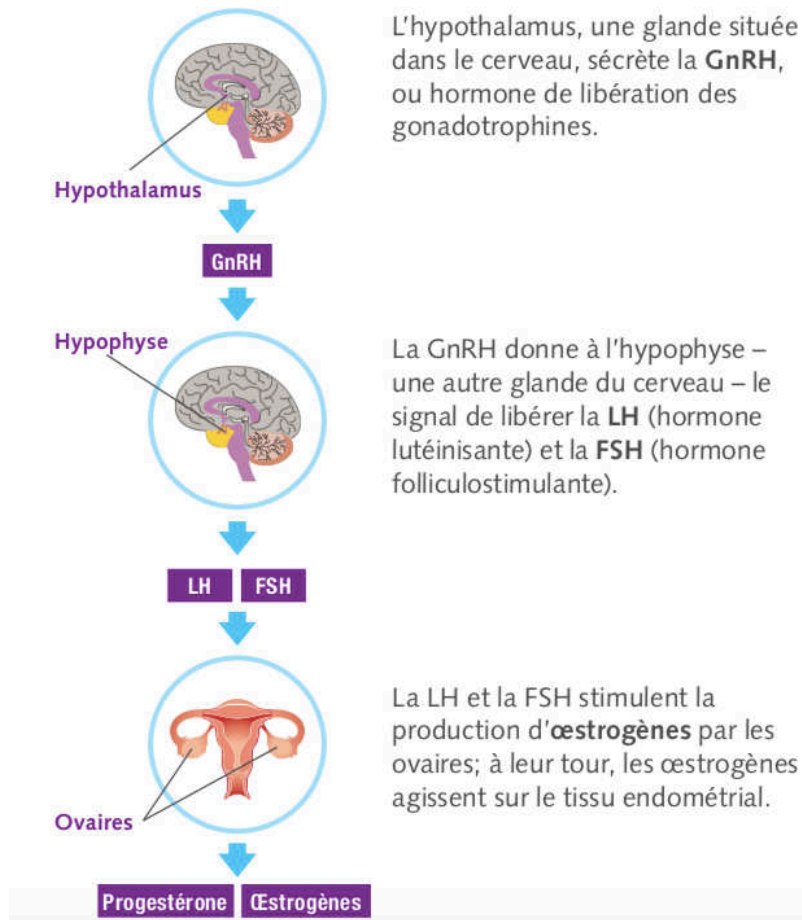


Schéma 4 : Production de la progestérone et des oestrogènes (8)

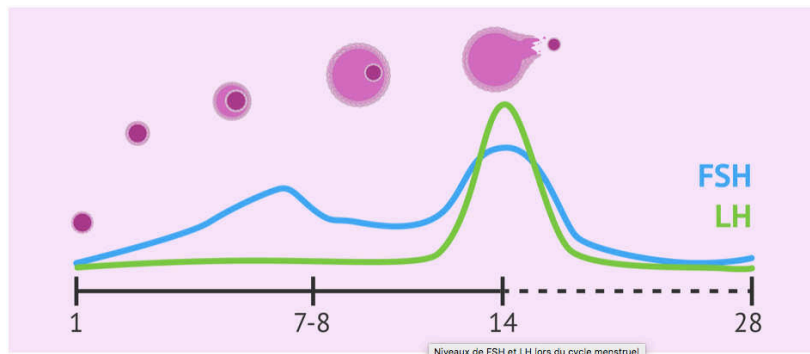


Schéma 5 : niveau de FSH et LH lors du cycle menstruel (9)

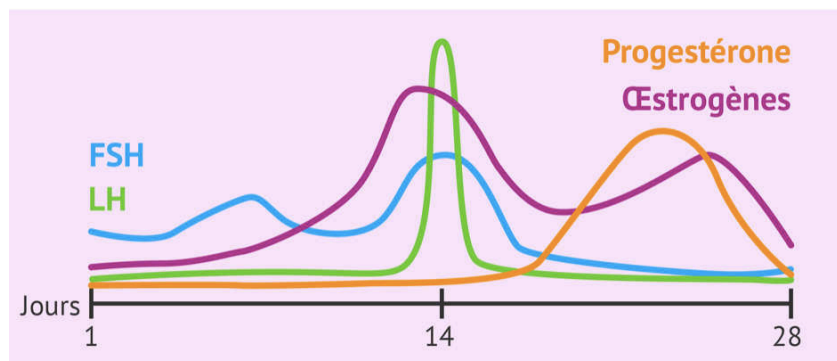


Schéma 6 : évolution des concentrations hormonales pendant le cycle menstruel (8)

## 5. PATHOLOGIE

L'endomètre est la muqueuse qui tapisse l'intérieur de l'utérus. Il permet, après la fécondation, le développement de l'embryon.

Les cellules qui composent l'endomètre sont sensibles aux hormones sexuelles : les oestrogènes et la progestérone.

Au cours du cycle menstruel de la femme, sous l'effet de ces hormones, l'endomètre s'épaissit, se préparant à accueillir un éventuel embryon.

S'il n'y a pas de fécondation, l'endomètre se détruira et saignera : ce sont les règles ou menstruations.

Cependant, chez certaines femmes, certaines cellules de l'endomètre remontent et migrent par les trompes. Ces cellules agissent comme l'endomètre et restent sous l'influence des hormones sexuelles (oestrogènes et progestérone) mais en dehors de l'utérus.

Ainsi, à chaque cycle menstruel, la chute des taux d'oestrogènes et de progestérone en fin de phase lutéale (ou progestéronique) provoque une desquamation de ces cellules et le déclenchement de saignements. Ces saignements provoquent donc une inflammation locale et des lésions, des kystes, des adhérences fibreuses entre les organes de l'abdomen : ce sont les endométriomes.

On parle d'endomètre ectopique.

Ces saignements se traduisent cliniquement par des douleurs pelviennes cycliques.

L'endométriose est donc une maladie bénigne, chronique, inflammatoire et hormono-dépendante.

L'endométriose est donc le développement de la muqueuse endométriale dans d'autres organes, en dehors de la cavité utérine (« muqueuse baladeuse ») :

- Col utérin, trompes, ligaments, ovaires, péritoine, vagin, vulve
- Vessie, intestins : caecum, appendice, colon, sigmoïde

Cependant, cette pathologie ne peut pas s'expliquer par la seule implantation des cellules endométriales en dehors de l'utérus.

En effet, il semble s'expliquer une transformation de la cellule endométriale en cellule endométriosique.

La cellule endométriosique diffère de la cellule endométriale par différents critères :

- La persistance des récepteurs hormonaux utiles aux cycles menstruels
- La possibilité de se détacher de la muqueuse endométriale
- La possibilité de s'attacher à un tissu étranger et de s'y développer en autonomie (10)(11)

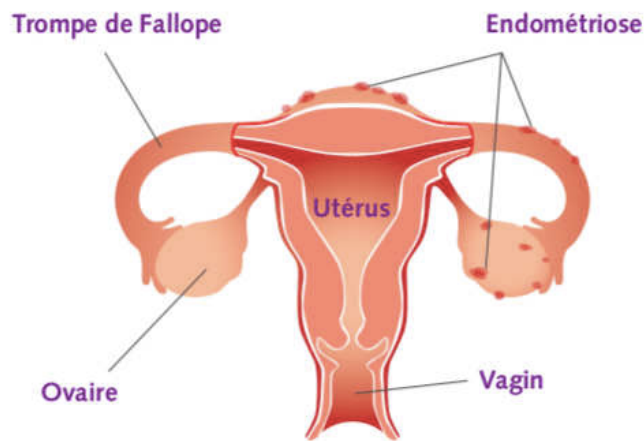


Schéma 7 : Appareil génital féminin atteint d'endométriose (12)

Parfois ces endométriomes peuvent être dépendants d'autres physiopathologies. Par exemple après une chirurgie en période de règles, pendant la cicatrisation de l'utérus, une cellule passe à travers la cicatrice, survit et donc provoque une endométriose.

Il existe 3 types d'endométriose :

- **L'endométriose péritonéale, superficielle** : lésions péritonéales superficielles blanchâtres ou bleutées
- **L'endométriose sous péritonéale ou profonde** : lésions qui s'infiltrent en profondeur à plus de 5 mm sous la surface du péritoine des organes touchés
- **Les kystes ovariens endométriosiques ou endométriomes** : dont le contenu est caractérisé par sa couleur chocolat

Les différentes formes d'endométriose peuvent co-exister.

Cette pathologie peut commencer dès les premières règles et durer jusqu'à la ménopause définitive de la femme. (13)(14)

## **B) PATHOGENIE**

A ce jour, la physiopathologie de l'endométriose est encore mal connue. Cependant plusieurs théories et plusieurs causes sont envisagées.

La majorité des femmes présente un reflux et une partie de leur menstruation remonte dans les trompes vers la cavité abdominale. C'est ce qu'on appelle une menstruation rétrograde.

Certaines femmes sont incapables d'éliminer ce sang menstruel qui finit par s'implanter et former des lésions d'endométriose.

## 1. DIFFERENTES THEORIES

### ✓ Théorie du reflux menstruel ou de l'implantation

C'est la principale hypothèse de Sampson dans les années 1920.

La cause serait que l'élimination des règles par le col de l'utérus et le vagin serait insuffisante et du sang contenant des cellules de l'endomètre passerait dans l'abdomen par les trompes, dont l'extrémité proche des ovaires est ouverte pour recevoir les ovules. C'est ce que nous appelons la « **menstruation rétrograde** ». Ces cellules se fixent n'importe où dans la cavité abdomino-pelvienne et sur le péritoine (= membrane qui soutient les organes de l'abdomen).

Toutes les femmes ont une menstruation rétrograde, mais il se pourrait que des cellules pluripotentes capables de créer de nouveaux endométrions au niveau de différents foyers emprunteraient le même chemin.

Ces différentes cellules, étant hormono-dépendantes, pourront s'implanter et proliférer afin d'acquies un support vasculaire.

La majorité des lésions se trouvent proches des trompes de Fallope.

Il y aurait donc 4 étapes nécessaires :

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

Cependant, cette théorie ne peut pas être la seule explicative car 90% des femmes ont des menstruations rétrogrades, sans provoquer d'endométriose chez la majorité d'entre elles.

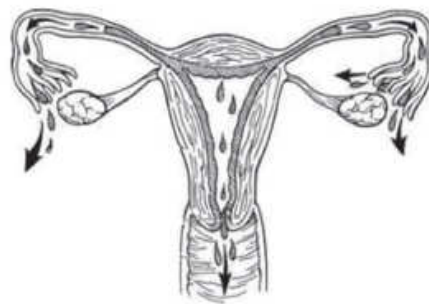


Schéma 8 : Théorie du reflux menstruel ou de l'implantation (14)

### ✓ Théorie de la métaplasie coelomique

Au XIXème siècle, d'après Waldeyer, Ivanov et Meyer : tout tissu provenant de la même origine embryologique pourrait être à l'origine d'une métaplasie de type endométriale sous l'influence de différents stimuli (infectieux, hormonaux, inflammatoires, mutations génétiques, immunitaires...).

C'est à dire que les cellules du péritoine pourraient spontanément se transformer en cellules de l'endomètre.

Ceci expliquerait les localisations plus rares ou la prolifération chez les femmes n'ayant pas un endomètre fonctionnel (syndrome de Turner). Cependant, la fréquence des métaplasies augmenterait avec l'âge alors que ce n'est pas le cas dans l'endométriose.

✓ **Théorie des embols vasculaires ou lymphatiques**

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

C'est à dire que les cellules de l'endomètre passeraient dans la circulation sanguine ou lymphatique lors des règles et migreraient ailleurs.

Ceci expliquerait les localisations atypiques, à distance du pelvis : iliaques, rénales, cutanées, cérébrales, axillaires, nerveuses, pulmonaires, vertébrales, extrémités inférieures des membres inférieurs.

✓ **Théorie des cellules souches endométriales**

Cette théorie a été mise en évidence récemment à partir des cellules souches circulantes de la moelle osseuse dont certaines cellules ont la propriété de se différencier en tissu endométriosique pouvant s'impliquer sur différents sites anatomiques.

✓ **Théorie de l'induction**

Un tissu serait transformé en un autre tissu sous l'influence d'un tissu adjacent. Cette théorie ne repose pour l'instant que sur l'expérimentation animale. A ce jour, aucune étude n'a pu confirmer cette théorie dans l'espèce humaine.

Physiologiquement, la cavité péritonéale et le péritoine ont des pouvoirs immunologiques leur permettant d'éliminer les cellules qui sont en dehors de leurs sites habituels. Mais des phénomènes d'auto-immunité et d'hypo-immunité peuvent expliquer que ces cellules se développent sur ces membrane cellulaire hôte et organisent leurs multiplications en fonction des phases du cycle menstruel car ces cellules sont sensibles aux oestrogènes et progestérone. (13)(11)(15)

## **2. DIFFERENTS FACTEURS**

L'endométriose est une pathologie multifactorielle, elle se développe en présence de plusieurs facteurs concomitants.

Les différents facteurs sont :

**a) FACTEURS DE RISQUE**

- **Génétiques** : il existe une prédisposition familiale. En effet, le risque de développer une endométriose est multiplié par 5 chez les femmes qui ont une mère ou une sœur atteinte d'endométriose
- **Anatomiques** :
  - anomalies des organes génitaux tel que sténose vaginale (= vagin plus étroit et plus court) ou cloison
  - asymétrie anatomique
- **Immunitaires**
- **Inflammatoires**
- **Environnementaux** :
  - Les perturbateurs endocriniens jouent un rôle dans le développement des cellules endométriales ectopiques et dans le développement des lésions. En effet, la structure chimique de ces molécules ressemble à celle des oestrogènes. Donc ces produits chimiques présents dans l'environnement agissent comme les oestrogènes et engendrent des perturbations hormonales. Par exemple :
    - Les PCB retrouvés dans certaines nappes phréatiques et les sols
    - Les dioxines provenant de l'alimentation (produits riches en graisses animales)
    - Le bisphénol A utilisé dans les revêtements intérieurs des canettes et boîtes de conserve et les phtalates retrouvés dans les emballages plastiques
    - Le DDE, un pesticide utilisé pour traiter les fruits et légumes
  - stress oxydatif
  - polluants
- **Alimentation** : une forte consommation d'alcool et de café et un régime riche en acides gras polyinsaturés et en viande augmenteraient le risque de développer l'endométriose par hyperoestrogénie
- **Morphologique** : les femmes grandes et minces ont plus de risques de développer une endométriose
- **Caractéristiques du cycle menstruel** :
  - puberté précoce (avant 12 ans)
  - cycles courts (moins de 24 jours)
  - règles abondantes et plus longues
  - dysménorrhées
  - les femmes nullipares
  - intervalles prolongés entre les grossesses
  - ménopause tardive
- **Recours à un DIU (dispositif intra utérin)**
- **Curetage utérins**



### **b) FACTEURS PROTECTEURS**

- **Niveau socio-économique élevée** : car ces femmes ont accès plus facilement à un médecin
- **Activité physique régulière** : par son activité anti-oestrogénique
- **Prise de contraceptifs oraux**
- **Indice de masse corporelle** : IMC > 25 surpoids

### **c) FACTEURS CONTROVERSESES**

- **Le tabac** : Pour certains, le tabagisme est un facteur protecteur par son activité anti-oestrogénique. Pour d'autres, il s'agit d'un facteur de risque.  
(16)(17)(18)(19)

## **3. DECOUVERTE D'UN GENE MUTANT**

Une étude menée par l'université d'Oxford, le Baylor College of Medicine et l'Université du Wisconsin-Madison, publiée dans la revue Science Translational Medicine le 25 août 2021 révèle que le gène NPSR 1 pourrait être responsable de l'apparition de l'endométriose.

Les chercheurs ont effectué des analyses génétiques d'humains et de macaques.

Ce gène présente des mutations chez les femmes atteintes de cette maladie.

Ce gène, responsable de la fabrication de neuropeptide S, joue un rôle important dans la transmission nerveuse et dans l'inflammation.

En effet, ils ont trouvé ce gène modifié dans les cellules et les kystes prélevés lors des opérations chirurgicales.

L'équipe d'Oxford avait déjà trouvé un lien génétique avec l'endométriose sur le chromosome 7p13-15 en analysant l'ADN des familles contenant au moins 3 femmes atteintes d'endométriose.

L'équipe Baylor a vérifié cette liaison génétique dans l'ADN de singes atteints d'endométriose.

Cette validation a justifié des recherches supplémentaires grâce à une analyse de séquençage approfondie des familles atteintes d'endométriose, qui a réduit la cause génétique à de rares variantes du gène NPSR 1.

La découverte de ce nouveau gène donne l'espoir d'un futur traitement contre l'endométriose. D'autant plus que les traitements actuels sont limités et peuvent entraîner des effets indésirables.

Pour l'étude, les chercheurs d'Oxford ont collaboré avec le laboratoire Bayer afin de tester un médicament capable d'inhiber le gène NPSR 1 pour bloquer la signalisation protéique de ce gène dans des tests cellulaires puis dans des modèles murins d'endométriose. Ils ont constaté que ce traitement réduisait les douleurs abdominales et l'inflammation, identifiant ainsi une cible pour de futures recherches dans le traitement de l'endométriose.

Les chercheurs poursuivent leurs recherches sur le mécanisme d'action et le rôle des variantes génétiques dans la modulation des effets du gène dans des tissus spécifiques.

Mais l'origine de cette maladie n'est pas uniquement génétique. Il s'agit d'une pathologie multifactorielle donc une femme peut être porteuse de la variation du gène et ne jamais développer la maladie. (20)(21)(22)

## C) L'ADENOMYOSE

L'adénomyose ou endométriose interne est une forme d'endométriose.

Chez certaines femmes, l'endométriose se situe uniquement dans la partie interne de l'utérus.

C'est une anomalie se situant entre deux tissus de l'utérus : l'endomètre et le myomètre. Les cellules de l'endomètre s'infiltrant dans le myomètre et cela crée une inflammation et une hypertrophie myométriale réactionnelle.

C'est ce qu'on appelle l'adénomyose ou endométriose interne.

Il y aura soit :

- Une adénomyose superficielle : non douloureuse, épaissement de la zone jusqu'à 12mm
- Une adénomyose profonde : douloureuse

C'est une pathologie bénigne et fréquente.

Il en existe 3 types :

- Diffuse : sur l'ensemble du myomètre
- Locale : sur un ou plusieurs endroits localisés
- Externe : l'endométriose pelvienne profonde infiltre le myomètre

L'adénomyose concerne 11 à 13% de la population féminine :

- dans 25% des cas les femmes atteintes ont de 36 à 40 ans
- dans 6 à 20% des cas l'adénomyose et l'endométriose sont associées

Nous rencontrons l'adénomyose chez les multipares ou chez les femmes avec un endomètre fortement développé (= hyperplasie endométriale).

Les symptômes sont :

- Des ménorragies dans 50% des cas : règles de durée anormalement longue (supérieures à 7 jours) et d'abondance excessive
- Des dysménorrhées dans 30% des cas (= règles douloureuses)
- Des métrorragies dans 20% des cas (= saignement survenant entre les règles)

2/3 des femmes atteintes d'adénomyose n'ont aucun symptôme.

Le diagnostic de l'adénomyose se fait grâce à :

- L'échographie : elle permet de voir si l'utérus a une taille augmentée, avec des parois asymétriques et un myomètre enflammé, épaissi. L'utérus n'a plus sa forme initiale triangulaire.
- L'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) : examen de deuxième intention si on pense qu'il y a une endométriose associée.
- L'hystérocopie ou hystérosalpingographie : aucune valeur ajoutée sauf pour effectuer un bilan d'infertilité.
- L'imagerie : permet de distinguer le fibrome utérin de l'adénomyose.

Les traitements sont identiques à ceux de l'endométriose.(23)

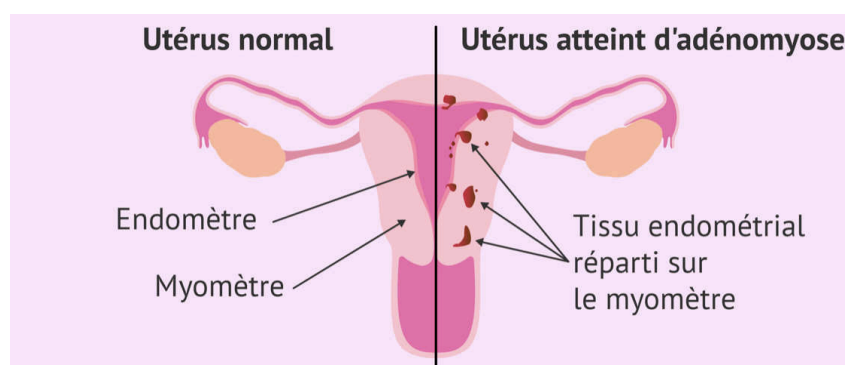


Schéma 9 : Utérus atteint d'adénomyose (24)

## D) DIAGNOSTIC DE L'ENDOMETRIOSE

### 1. GENERALITES

L'endométriose peut être diagnostiquée dès la puberté et jusqu'à la ménopause.

Selon les études, on constate qu'un retard de diagnostic est fréquent. En effet, le dépistage de la pathologie se fait en moyenne 7 à 8 ans après l'apparition des premiers symptômes et donc des premières règles.

L'endométriose est donc la pathologie avec le plus grand retard de diagnostic.

Ce retard de diagnostic est du en parti à la banalisation des douleurs des femmes ainsi qu'au tabou lié aux règles. De plus, les médecins sont peu formés sur cette pathologie, même si grâce à l'actualité, les connaissances sur l'endométriose s'améliorent.

Les symptômes de l'endométriose sont généralement plus marqués chez les femmes qui ont leurs règles mensuellement et dont l'activité ovarienne n'est pas bloquée par une contraception hormonale.

Par conséquent, le diagnostic d'endométriose est souvent posé chez les adolescentes, les femmes nullipares qui arrêtent leur contraception pour déclencher

une grossesse ou les femmes multipares qui optent pour un moyen de contraception mécanique tel que le stérilet au cuivre.

Chez d'autres femmes pauci ou asymptomatiques, le diagnostic est parfois posé de manière fortuite lors d'un examen d'imagerie ou d'une intervention chirurgicale réalisés pour d'autres raisons.

L'âge moyen de découverte de l'endométriose est de 30 ans.

En effet, la découverte est souvent fortuite au moment de vouloir procréer, car ces femmes rencontrent des difficultés à tomber enceinte et les examens de fertilité permettent de déceler la pathologie.

Ceci représenterait en moyenne 2 à 3 ans de douleurs peu supportables pour les patientes. En effet, il y a 13 cycles par an, d'environ 5 jours, depuis leurs 12 – 13 ans.

Cependant, d'autres femmes la découvrent avant par rapport aux symptômes retrouvés.

## **2. CHRONOLOGIE DU DIAGNOSTIC**

### **L'interrogatoire :**

Premièrement, le diagnostic de l'endométriose commence par un interrogatoire de la patiente par un médecin généraliste, une sage-femme ou un(e) gynécologue. Il est fondamental, et s'il est bien mené, il est souvent suffisant pour évoquer le diagnostic. Son but est de rattacher la symptomatologie des douleurs à la survenue des règles.

Il doit également rechercher les symptômes (douleurs invalidantes pendant les règles, pendant les rapports sexuels, troubles digestifs et urinaires, saignements).

Il doit également prendre en compte la résistance aux traitements antalgiques, la prise trop importante d'anti-inflammatoires pendant la période de règles, l'impact sur les activités quotidiennes et professionnelles.

Il faut aussi se renseigner sur d'éventuels antécédents familiaux d'endométriose.

### **L'examen clinique :**

Deuxièmement, un examen clinique c'est à dire un examen gynécologique est souvent nécessaire pour appuyer le diagnostic et orienter la prescription d'une échographie ou d'une IRM.

Il doit se faire au spéculum et peut inclure un toucher vaginal et/ou un toucher rectal qui peuvent être utiles afin de préciser la nature ou l'anatomie des lésions ainsi que leurs retentissements.

Il faut informer préalablement la patiente que ces examens peuvent être douloureux compte tenu de l'endométriose.

## Les examens paracliniques :

Enfin, il est nécessaire de réaliser un bilan paraclinique afin de confirmer le diagnostic et de préciser la taille et la localisation des lésions d'endométriose.

### → L'échographie :

C'est l'examen d'imagerie de première intention car il est accessible, à faible coût et non invasif. L'inconvénient est qu'il est performant si le radiologue est entraîné à reconnaître une endométriose.

Il s'agit d'un examen radiologique utilisant les ultrasons pour visualiser les organes internes. Pour plus de précisions et pour visualiser le col de l'utérus, on pratique une échographie endo-vaginale en introduisant une sonde dans le vagin.

Cet examen est surtout utile pour visualiser la présence de kystes ovariens.

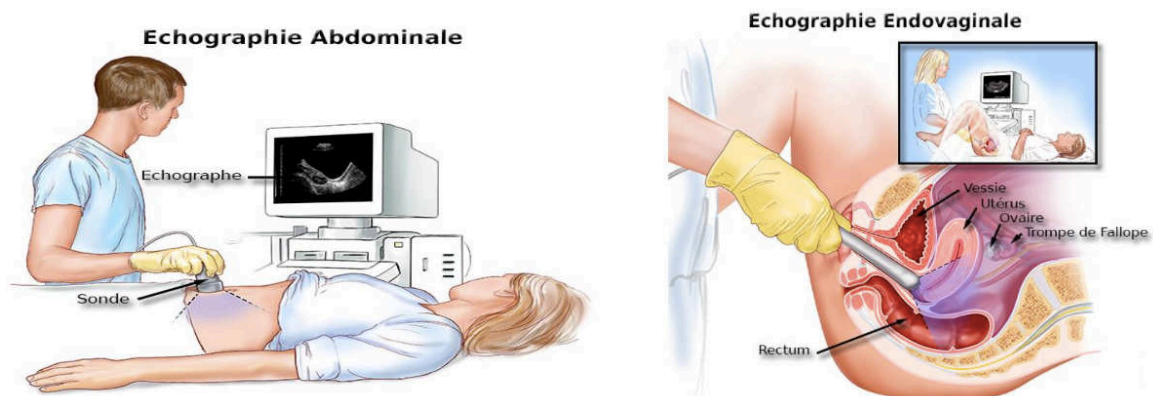


Schéma 10 : échographie abdominale et échographie endovaginale (25)

### → L'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) :

Cette technique est très performante et permet d'obtenir des vues en 2D ou 3D.

Cet examen offre une observation précise des tissus mous tels que les organes internes. Il permet la cartographie précise des lésions d'endométriose intra-pelviennes et intra-abdominales.

Il permet de détecter des kystes, des nodules et des lésions. Il est donc utile pour confirmer et détailler les résultats obtenus via une échographie en montrant d'autres atteintes non détectées précédemment.

Elle est quasiment indispensable avant toute prise en charge chirurgicale.

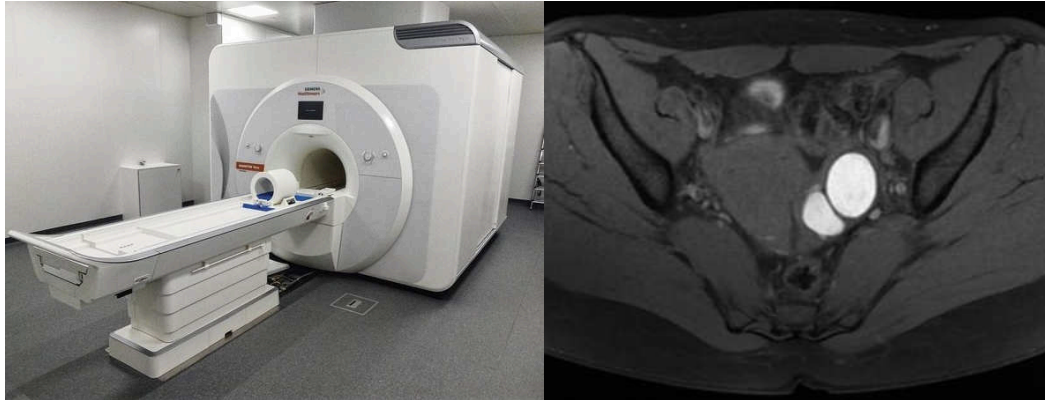


Schéma 11 : Photo de l'appareil dans lequel on passe une IRM et IRM d'une femme atteinte d'endométriose (26)(27)

D'autres examens peuvent être indiqués au cas par cas en fonction de la localisation des lésions d'endométriose visualisées sur l'échographie et l'IRM.

→ **L'échographie endorectale :**

Cet examen se pratique en introduisant une sonde dans le rectum. Il est réservé à l'exploration des lésions d'endométriose profonde qui pourraient concerner le rectum. Il s'agit donc d'un examen complémentaire.

→ **L'écho-endoscopie rectale :**

Cet examen permet une étude endoscopique du rectum et du colon sigmoïde et une étude échographique des organes situés au voisinage. Il se pratique en introduisant une sonde à ultrasons dans le rectum.

Il permet de poser un diagnostic positif d'endométriose digestive lorsqu'une infiltration rectale et/ou colique est décelée. Il contribue au bilan préopératoire avant une chirurgie.

Il est utilisé en 3<sup>ème</sup> intention lorsque l'échographie endovaginale et l'IRM pelvienne ne suffisent pas pour conclure sur l'envahissement du recto-sigmoïde (partie basse du colon) par l'endométriose profonde.

Il s'agit donc également d'un examen complémentaire. (28)(29)

→ **Le coloscanner ou coloscopie virtuelle :**

Il s'agit d'un examen d'imagerie radiologique.

Cet examen permet d'explorer l'ensemble du rectum et du colon. Il est utile dans le diagnostic d'endométriose pelvienne digestive du recto-sigmoïde et iléo-caecale (l'iléon étant la partie terminale de l'intestin grêle et le caecum la première partie du côlon).

Il est utilisé en 3<sup>ème</sup> intention lorsque l'échographie endovaginale et l'IRM pelvienne ne suffisent pas pour conclure sur l'envahissement de la partie haute du colon par l'endométriose profonde.

Il s'agit donc également d'un examen complémentaire.



Schéma 12 : Photo de l'appareil dans lequel on passe un coloscanner et résultat d'un coloscanner (30)(31)

→ **L'uroscanner :**

Il s'agit d'un examen d'imagerie radiologique.

Cet examen permet d'explorer l'appareil urinaire et donc de préciser le degré d'atteinte de la vessie et/ou de l'urètre (= canal qui évacue l'urine depuis la vessie).

Il s'agit donc également d'un examen complémentaire. (32)

→ **L'hystérogaphie ou hystérosalpingographie :**

Il s'agit d'un examen radiologique de l'utérus et des trompes, utilisant les rayons X et effectué après l'introduction via une petite sonde d'un liquide opaque dans le col de l'utérus.

Cet examen permet de rechercher les malformations utérines, les déformations de la cavité utérine par des adhérences ou la perméabilité des trompes.

Il n'est pas recommandé en première intention pour le diagnostic d'une endométriose mais il a un rôle important dans l'exploration d'une infertilité.

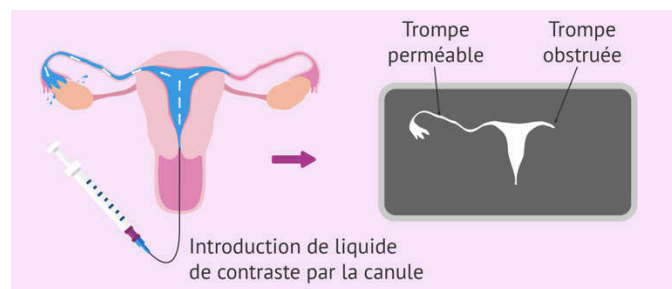


Schéma 13 : Hystérogaphie ou hystérosalpingographie (33)

→ **La coelioscopie ou laparoscopie :**

Il s'agit d'une technique chirurgicale, mini-invasive. Elle consiste en l'introduction d'une petite caméra via le nombril, et de différents instruments via des incisions de 5 à 10 mm.

Elle permet de visualiser directement les lésions et de prélever des biopsies afin de confirmer le diagnostic. C'est donc l'examen de référence pour la pose d'un diagnostic complet d'endométriose.

Cependant, elle n'est pas recommandée pour le diagnostic de l'endométriose et ne doit être envisagée que si un geste chirurgical justifié y est associé. (34)(35)

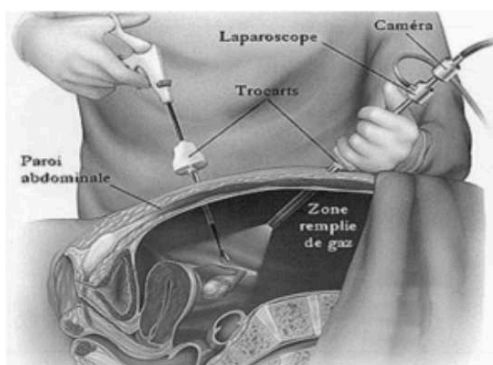


Schéma 14 : Coelioscopie ou laparoscopie (36)

### 3. L'ENDOTEST® DE ZIWIG

La coelioscopie est aujourd'hui considérée comme l'examen de référence pour le diagnostic de l'endométriose mais il s'agit d'un geste invasif réalisé sous anesthésie générale et pouvant s'accompagner de complications per- ou post-opératoires. Donc la mise au point d'un test diagnostique non invasif de l'endométriose était un besoin médical majeur.

En effet, ENDOTEST® est un test salivaire simple et non invasif permettant la détection précoce de l'endométriose avec une fiabilité proche de 100%.

Une équipe française rassemblant des médecins experts de l'endométriose et des ingénieurs en intelligence artificielle vient de mettre au point ce test basé sur le séquençage des microARN présents dans la salive.

Les micro-ARN sont des petits ARN non codants : contrairement aux ARN messagers, ils ne sont pas traduits en protéines par la machinerie cellulaire. Au contraire, leur rôle est de réprimer l'expression des gènes : lorsqu'un micro-ARN se fixe sur un ARN messager, il bloque sa traduction en protéines et/ou induit sa dégradation.

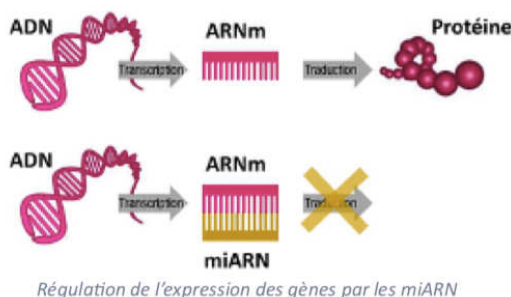


Schéma 15 : mécanisme d'action des micro-ARN (37)



Les micro-ARN circulants sont retrouvés en quantité variable dans la plupart des fluides biologiques (sang, urine, larmes, salive...).

Ils sont impliqués dans les mécanismes physiopathologiques de l'endométriose.

En effet, un lien direct entre la dérégulation de certains micro-ARN et le développement des lésions d'endométriose a été mis en évidence.

Ce test est très simple d'utilisation : les femmes réalisent elles-mêmes le prélèvement de salive à domicile grâce à un kit d'auto-prélèvement. Elles renvoient ensuite le kit au laboratoire, qui confirme ou infirme le diagnostic d'endométriose en quelques jours, avec une précision proche de 100%.



Schéma 16 : L'endotest de Ziwig (37)

Sa mise à disposition des patientes fait actuellement l'objet d'une concertation avec les autorités de santé françaises, en vue de son inscription dans le parcours de soin et de son éventuel remboursement par l'assurance maladie.

Ce test est une innovation mondiale qui devrait révolutionner le diagnostic et la prise en charge de la maladie, et constituer une avancée majeure pour la santé des femmes. (37)

## **E) LESIONS : ASPECTS ET LOCALISATIONS**

Il existe 3 types d'endométriose externe :

- L'endométriose superficielle ou péritonéale
- L'endométriose ovarienne
- L'endométriose pelvienne profonde ou sous péritonéale

Les lésions superficielles ou péritonéales sont les lésions les plus fréquentes. Elles sont localisées au niveau du péritoine.

Elles sont de petites tailles et superficielles c'est à dire que la profondeur d'invasion ne dépasse pas 5 mm, l'implant d'endomètre se situe à la surface du péritoine.

Elles ont différents aspects :

- Lésions actives, rouges, ressemblant à l'endomètre, hémorragiques et entourées par une réaction inflammatoire (a)
- Lésions brunâtres (b) ou avec un aspect de microkystes noirs (c) qui témoignent d'une hémorragie ancienne
- Lésions blanchâtres qui témoignent d'un processus de cicatrisation (d)

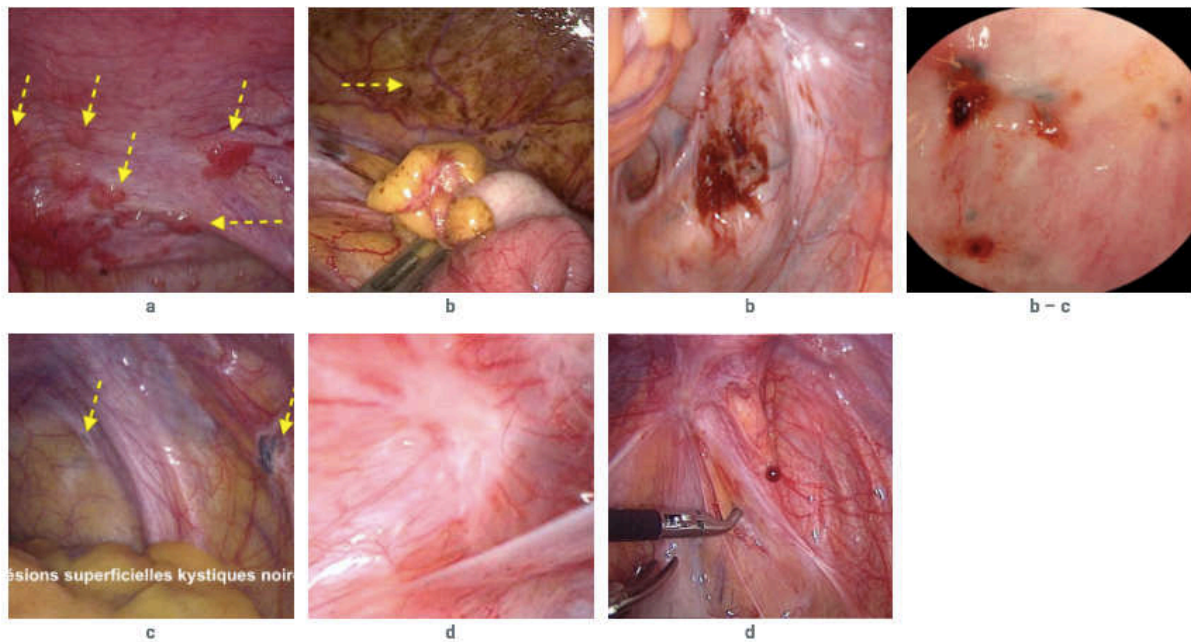


Schéma 17 : Lésions d'endométriose superficielle ou péritonéale (38)

Les lésions kystiques des ovaires (endométriomes ovariens) sont des lésions hémorragiques qui s'enkystent sous le parenchyme ovarien (= partie de l'ovaire qui contient les follicules) et le repousse progressivement.

Elles sont de tailles variables de quelques mm à plusieurs cm. Elles sont le résultat d'une lésion initialement présente à la surface de l'ovaire qui s'invagine à l'intérieur de l'ovaire progressivement.

Donc l'endométriome et l'ovaire sont parfois inséparables.

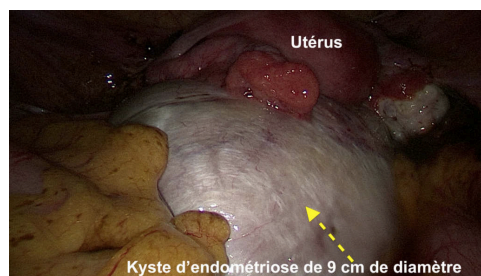


Schéma 18 : Lésion d'endométriose ovarienne (38)

Les lésions pelviennes profondes, sous péritonéales sont fibreuses, dures, avec une profondeur d'invasion supérieure à 5 mm et au sein desquelles le tissu endométrial hormono-dépendant est peu représenté.

La taille de ces nodules d'endométriose profonde est peu influencée par l'aménorrhée, qui permet une simple stabilisation de la maladie, mais pratiquement jamais leur disparition.

Ceci explique qu'ils peuvent être retrouvés chez les femmes ménopausées, ou encore symptomatiques malgré l'aménorrhée définitive.

Ces lésions infiltrant les organes qui les entourent, ce qui conduit à l'apparition de formes sévères dont l'exérèse est de plus en plus difficile.

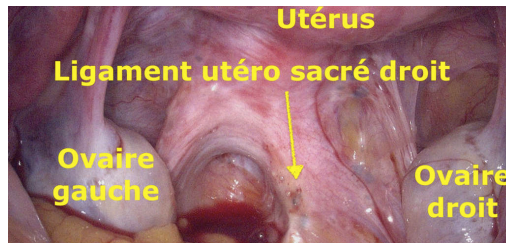
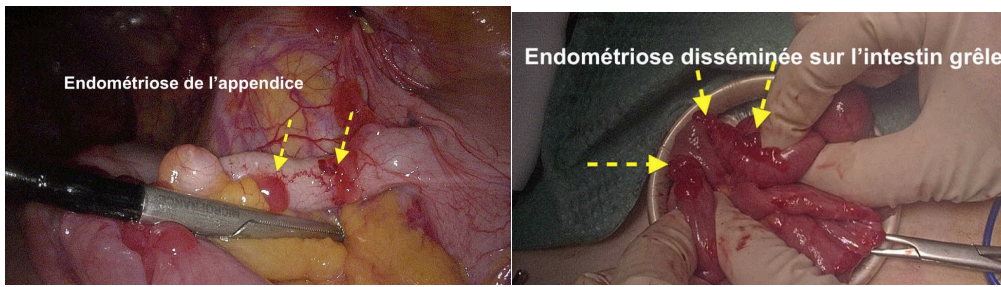


Schéma 19 : Lésions d'endométriose pelvienne profonde ou sous péritonéale (38)

Ces différentes lésions peuvent être associées chez une même femme.

Les lésions se situent principalement dans la cavité pelvienne c'est-à-dire la partie la plus basse de la cavité abdominale qui contient la vessie, une partie des organes génitaux, une partie du colon et le rectum.

Les localisations les plus fréquentes sont :

- Le péritoine
- Les ovaires
- Les trompes

Mais les lésions peuvent également se développer sur :

- Les ligaments qui maintiennent l'utérus
- Le vagin
- La paroi des intestins
- Le rectum
- La paroi de la vessie et des uretères

Plus rarement, certaines lésions se retrouvent en dehors du bassin, sur des organes situés à distance de l'utérus tels que :

- Le diaphragme
- Les reins
- Les poumons
- Le cerveau
- Les cicatrices

Comme décrit précédemment, Il existe un autre type d'endométriose, l'endométriose interne ou adénomyose. Dans ce cas, les lésions d'endométriose se retrouvent dans le myomètre (muscle de l'utérus).

Plusieurs organes peuvent être touchés chez une même patiente.

Ces lésions peuvent être plus ou moins étendues, plus ou moins inflammatoires et peuvent plus ou moins évoluer. (38)(39)

## **F) LES SYMPTOMES**

Les symptômes sont multiples et liés à la localisation de la maladie.

Le ressenti des symptômes est très variable selon les individus et selon l'atteinte.

Ils sont cycliques, chroniques et accentués par les menstruations. En effet, les lésions d'endométriose sont constituées de cellules hormono-dépendantes qui entraînent des saignements causant douleurs, adhérences, inflammations et infiltrations nerveuses.

La sévérité des symptômes n'est pas forcément corrélée à l'étendue des lésions induites par la maladie.

Il existe une relation croissante entre la fréquence et la sévérité des symptômes et le stade de la maladie mais celle-ci n'est pas systématique.

Les symptômes induits par l'endométriose sont le plus souvent des douleurs et une infertilité. (19)

- **La douleur :**

La douleur est le principal symptôme, ne cédant pas aux antalgiques et souvent invalidante car importante. Cette douleur est retrouvée chez 50 à 91% des patientes.

Il y a plusieurs types de douleurs :

- Dysménorrhée : douleurs pendant les règles
- Dyspareunie profonde : douleurs pendant les rapports sexuels
- Dyschésie : douleurs lors de la défécation
- Dysurie : douleurs à la miction et difficultés à vider la vessie
- Lombalgies : douleurs dans le dos, se transformant parfois en cruralgie (= douleurs qui irradient dans la cuisse)
- Douleurs abdominales
- Douleurs pelviennes chroniques se transformant parfois en cruralgie (40)

Ces différents symptômes classiquement retrouvés sont regroupés sous l'acronyme des « 5D » : dysménorrhée, dyspareunie profonde, douleurs pelviennes chroniques, dysurie, dyschésie.

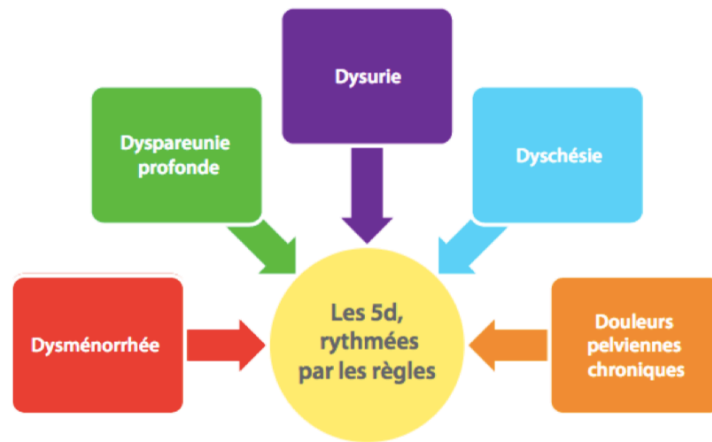


Schéma 20 : illustration des 5d (41)

- **Les saignements :**

- Règles abondantes et durant plus de 7 jours
- Métrorragies : saignements en dehors des règles
- Spottings : traces de sang, moins importantes que les règles et les métrorragies. Souvent retrouvés avec une pilule en continu. (42)

- **Les troubles digestifs :**

Ces signes sont dus à une endométriose digestive (endométriome sur les intestins) ou s'il y a une endométriose superficielle à proximité du rectum.

Les lésions se trouvent principalement au niveau du colon sigmoïde mais peuvent également toucher l'iléon, le caecum ou l'appendice.

- Alternance de diarrhée et de constipation pendant les règles
- Douleurs à la défécation, ténésme (= tension douloureuse dans la région de l'anus avec sensation de brûlure et envie constante d'aller à la selle)
- Dyschésie (= constipation terminale)
- Parfois rectorragie
- Phénomènes d'occlusion

Ces symptômes sont peu spécifiques car ils sont également retrouvés dans d'autres pathologies inflammatoires comme les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI : maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) ou le syndrome du colon irritable.

De plus, dans 50 à 60% des cas on retrouve des troubles digestifs car il y aurait une concomitance avec une maladie digestive.

Les autres types d'endométriose les expriment également de façon importante. (43)

- **Les troubles urinaires :**

Le plus souvent en cas d'endométriose vésicale et plus rarement en cas d'endométriose urétérale ou rénale.

- Dysurie (= miction douloureuse ou gênante)
- Pollakiurie (= envie très fréquente d'uriner)
- Impériosité mictionnelle ou incontinence urinaire (= incapacité à retenir ses urines)
- Hématurie (= sang dans les urines)
- Cystalgie
- Cystites à répétition

Ces symptômes ne sont pas spécifiques de l'endométriose mais c'est leur caractère cyclique qui est important. (44)

- **La fatigue chronique :** se répercutant sur la qualité de vie

- Réveils nocturnes à cause des douleurs ou des envies fréquentes d'uriner
- Gérer des douleurs importantes et permanentes ou régulièrement présentes, oblige la femme à « puiser dans ses réserves ». (45)

- **Les douleurs pelviennes et lombaires :**

Les endométriomes créent des adhérences et donc une perte de mobilité des organes, il y aura donc une rétractation des tissus.

De plus, les nerfs touchés et abîmés envoient en continu des informations de douleur au cerveau. C'est la création de la mémoire de la douleur au niveau des circuits de transmission. Ce qui provoquera à long terme une hypersensibilité augmentant l'information douloureuse et la rendra toujours douloureuse même s'il y a eu une chirurgie. On parlera alors de douleurs neuropathiques et chroniques. (46)

- **Les dyspareunies profondes :**

Ces douleurs sont expliquées par l'atteinte des ligaments utéro-sacrés, la présence d'endométriomes proches du vagin et de la cloison recto-vaginale ou d'une adénomyose.

Elles ont un impact sur la vie sexuelle des patientes. (47)

Aucun symptôme n'est spécifique à l'endométriose.

La maladie peut aussi être asymptomatique et découverte fortuitement lorsque la patiente consulte en raison d'une difficulté à concevoir un enfant.

## **1. LES DOULEURS DE LA PATIENTE**

Les douleurs peuvent être expliquées par :

- les endométrioses
- l'envahissement des nerfs par les lésions d'endométriose
- les réactions inflammatoires de l'organisme suite aux micro-hémorragies menstruelles des lésions
- la formation d'adhérences fibreuses et cicatricielles entre les organes

Les douleurs peuvent s'intensifier au cours du temps.

En général, elles gênent la vie quotidienne des patientes que ce soit dans leur travail, au niveau relationnel et vie sociale, intime, familiale, physique avec une incapacité à faire des efforts.

La douleur sera plus présente lors de l'ovulation et des règles.

Cependant, pour certaines patientes, les douleurs deviendront impossibles à gérer avec parfois des pertes de connaissance, des vomissements, un corps tout entier douloureux.

L'intensité de la douleur dépend, non pas du nombre d'endométrioses et de leur localité, mais de la profondeur des lésions.

## **2. LES DOULEURS NEUROPATHIQUES**

Les douleurs neuropathiques sont des douleurs chroniques causées par des lésions des nerfs du système nerveux périphérique. (48)

Elles s'expriment de la manière suivante : douleurs à type de brûlures, en étau, en coup de poignard, décharges électriques, fourmillements, engourdissements.

Elles peuvent être transitoires ou permanentes.

Elles sont généralement traitées par des médicaments. (49)

## **G) LES COMPLICATIONS : CANCER ET INFERTILITE**

### **1. CANCER**

Les lésions d'endométriose peuvent se définir comme des « métastases bénignes ». L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) considère l'endométriose comme une lésion « tumor-like » dans la classification des tumeurs ovariennes.

Les patientes atteintes d'endométriose, ont un risque accru de développer un cancer de l'ovaire inférieur à 1%. Et ce risque concerne des sous types rares de cancers ovariens.

Il semble exister une association entre l'endométriose et les tumeurs de l'ovaire de type 1 tel que les carcinomes à cellules claires, les carcinomes endométrioides et les carcinomes de bas grade. Mais les données actuelles sont insuffisantes pour déterminer s'il s'agit d'une relation de cause à effet ou du partage des mêmes facteurs de risques. (19)(50)

D'après la HAS le lien causal entre endométriose et cancer de l'ovaire n'est pas démontré. (51)

## **2. INFERTILITE**

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'infertilité est une affection du système reproducteur masculin ou féminin définie par l'impossibilité d'aboutir à une grossesse après 12 mois ou plus de rapports sexuels non protégés réguliers. (52)

C'est une pathologie fréquente, 20 à 50% des femmes consultant pour une infertilité supérieure à un an sont atteintes d'endométriose.

A l'inverse, 30 à 40% des patientes qui souffrent d'endométriose sont infertiles. En effet, après les douleurs, l'infertilité représente le deuxième symptôme le plus observé chez les patientes atteintes d'endométriose.

En cas d'endométriose, le taux de fécondité (= taux de grossesse) par cycle est de 2 à 10%, contre 25 à 30% au sein des couples fertiles. (53)

L'endométriose est parfois découverte fortuitement lors d'un bilan d'infertilité lorsque les femmes atteintes sont asymptomatiques.

L'endométriose est un facteur de risque d'infertilité.

Cette infertilité est due à de nombreux mécanismes qui affectent toutes les étapes de la reproduction. En effet, des différences biologiques et physiologiques entre les femmes souffrant d'endométriose et les autres seraient à l'origine de la baisse de fertilité.

- **L'insuffisance ovarienne :**

La diminution de la réserve ovarienne liée aux endométriomes qui altèrent le parenchyme ovarien, et l'exérèse chirurgicale, si elle a lieu, peut aggraver une insuffisance ovarienne préexistante.

La folliculogénèse et l'ovulation sont altérées par les endométriomes sur les ovaires.

- **L'inflammation pelvienne :**

Suite à la régurgitation menstruelle, l'inflammation intra-péritonéale et intra-tubaire peut avoir un effet néfaste sur l'interaction entre l'ovule et le spermatozoïde (la fécondation).



L'environnement inflammatoire conduit à une altération des fonctions des spermatozoïdes (adhérence et motilité) et donc à leur capacité à féconder l'ovule. Cet environnement inflammatoire est en plus hostile à la survie et au développement de l'embryon.

Des recherches menées à l'hôpital Cochin ont montré que trois gènes sur les quatre codant pour les récepteurs aux prostaglandines (médiateurs chimiques de l'inflammation) sont 10 à 20 fois plus exprimés dans l'endomètre des patientes atteintes d'endométriose que dans celui des femmes non atteintes.

Ce taux est même multiplié par 40 dans les lésions d'endométriose.

En parallèle, l'expression d'une enzyme clé de la synthèse des prostaglandines, la PTGS2, est augmentée près de 10 fois dans l'endomètre des patientes atteintes d'endométriose. (19)

- **Les troubles de la nidation :**

L'implantation de l'embryon dans l'utérus est altérée par l'environnement inflammatoire, l'adénomyose, les capacités d'adhérence de l'endomètre ou son épaisseur.

- **Les modifications anatomiques :**

La formation des implants d'endométriose et leur évolution cicatricielle provoque des distorsions anatomiques et des adhérences.

Ces adhérences au niveau des ovaires et des trompes, l'obstruction intra-tubaire et l'obstruction tubo-ovarienne empêchent la rencontre entre l'ovule et le spermatozoïde.

Les contraintes mécaniques provoquées par ces distorsions pourraient expliquer une baisse de la fertilité.

- **Les dyspareunies :**

Les dyspareunies invalidantes et l'asthénie causée par les douleurs chroniques peuvent réduire le nombre de rapports sexuels, limitant ainsi les chances de grossesse.

Des facteurs défavorables à la fertilité peuvent aussi être induits par des gestes chirurgicaux mal adaptés ou répétitifs.

Dans l'étude de Fourquet et Al, la majorité des patientes ont essayé de tomber enceinte, et 90% d'entre elles ont déclaré avoir des problèmes de conception mais seulement 48% ont recherché des traitements contre l'infertilité. (54)

Certaines patientes subissent une opération chirurgicale afin d'améliorer leurs chances de concevoir.

Mais si la grossesse ne vient pas spontanément, elles peuvent avoir recours aux techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) : stimulation ovarienne, insémination artificielle et fécondation in vitro (FIV). (55)(56)(57)

## **H) LES TRAITEMENTS**

### **1. LES MEDICAMENTS**

#### **a) TRAITEMENT HORMONAL DE 1<sup>ERE</sup> INTENTION**

Les traitements hormonaux qui peuvent être utilisés en première intention sont :

- la contraception oestroprogestative
- les dispositifs intra utérin (DIU) au lévonorgestrel

#### **✓ Contraception oestroprogestative**

Selon la HAS, la prise cyclique de contraception oestroprogestative réduit la dysménorrhée (en baissant l'EVA de 3 à 9 points sur 10), les dyspareunies et les douleurs pelviennes. Le dosage d'éthinylestradiol n'influençant pas l'efficacité.

La prise cyclique de contraception oestroprogestative permet également de réduire le volume des endométrioses d'environ 50% à 6 mois.

Cependant, la littérature est insuffisante pour préciser le bénéfice d'une administration continue (vs cyclique) de la contraception oestroprogestative.

Des études montrent que la contraception oestroprogestative diminue les dysménorrhées, les douleurs pelviennes et les dyspareunies et améliorent la qualité de vie des femmes atteintes d'endométriose.

Certaines pilules oestroprogestatives permettent de diminuer le risque de récurrence de la maladie après une opération.

En revanche, on ne peut pas conclure que certaines pilules sont plus efficaces que d'autres. (51)(58)

Les pilules oestroprogestatives sont composées d'un œstrogène et d'un progestatif.

Elles sont nombreuses et se différencient par :

- Le type et la dose d'œstrogène : l'éthinylestradiol est l'œstrogène de synthèse le plus utilisé. Les pilules contiennent 40 microgrammes ou moins d'éthinylestradiol, elles sont dites minidosées. Quelques pilules, plus récemment commercialisées, contiennent de l'estradiol (un œstrogène naturel).
- Le type de progestatif : on utilise un progestatif de deuxième génération (le lévonorgestrel) en première intention mais il en existe d'autres types.

La plaquette est composée soit de :

- 21 comprimés actifs avec une période d'interruption de traitement de 7 jours pendant laquelle surviennent les règles

- 21 comprimés actifs et 7 comprimés placebo, à prendre tous les jours à la même heure sans interruption
- 24 comprimés actifs et 4 comprimés placebo, à prendre tous les jours à la même heure sans interruption si le taux en éthinyloestradiol est plus faible.

La prise en continue permet de supprimer les menstruations.

Les mécanismes d'action sont :

- blocage de la production de FSH et LH par le cerveau et donc blocage de l'ovulation
- diminution de la mobilité des spermatozoïdes en épaississant les sécrétions du col et l'utérus
- épaississement de l'endomètre

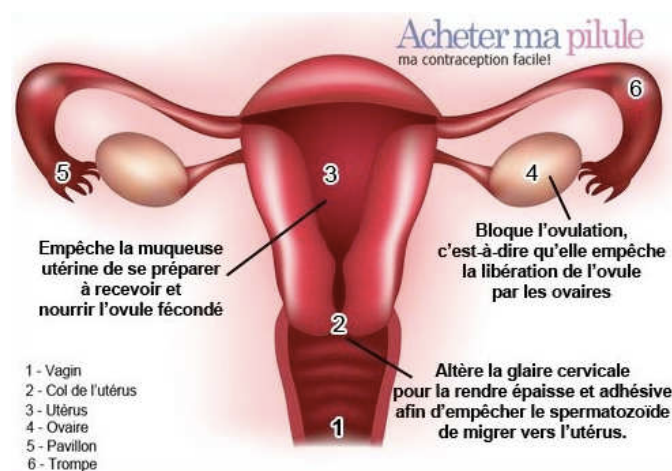


Schéma 21 : mécanisme d'action de la contraception orale oestroprogestative (59)

Les effets indésirables les plus fréquents sont les céphalées incluant les migraines, les spotting et les métrorragies.

Les contre indications sont :

- présence ou antécédents de thrombo-embolie veineuse ou artérielle
- diabète avec symptômes vasculaires
- hypertension artérielle sévère
- dyslipoprotéinémie sévère
- pancréatite ou antécédents de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie sévère
- affection hépatique sévère ou antécédent
- tumeur hépatique
- tumeur maligne hormono-dépendante connue ou suspectée
- saignements vaginaux non diagnostiqués
- tabagisme actif supérieur à 15 cigarettes par jour pour les femmes de plus de 35 ans

En raison des interactions médicamenteuses possibles, il existe :

- des contre indications :

- le millepertuis
- le dasabuvir
- l'ombitasvir et le paritaprévir
- des associations déconseillées :
  - les inducteurs enzymatiques (anticonvulsivants tel que la lamotrigine et le topiramate, rifabutine, rifampicine, efavirenz, névirapine)
  - le modafinil
  - le nelfinavir
  - les inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir
  - le vémurafénib
  - le pérampanel
  - l'uripristal
- des associations nécessitant des précautions d'emploi :
  - le bosentan
  - le griséofulvine
  - le fufinamide
  - l'elvitégravir
  - l'aprépitant
  - le bocéprévir
  - le télaprévir

Les pilules contraceptives de 1<sup>re</sup> génération contiennent comme progestatif de la noréthistérone. (60)

Génération	Oestrogène	Progestérone	Nom commercial
2 <sup>ème</sup> génération	Ethinylestradiol	Lévonorgestrel	Adepal Asterluna, Asterluna continu Daily Evanecia Leeloo, Leeloo continu Lolistrel, Lolistrel continu Lovavulo Ludeal Minidril Optidril Optilova Pacilia Qiade Seasonique Trinordiol
3 <sup>ème</sup> génération	Ethinylestradiol	Désogestrel	Desobel Mercilon Varnoline, Varnoline continu
		Gestodène	Carlin Harmonet Melodia Minesse

			Minulet Perleane
		Norgestimate	Femi Naravela Optikinzy Triafemi
4 <sup>ème</sup> génération	Ethinylestradiol	Chlormadinone	Belara, Belara continu
	Valériate d'estradiol	Diénogest	Misolfa Oedien Qlaira
	Ethinylestradiol	Drospirénone	Belanette Convuline Drospibel Espizene continu Jasmine Jasminelle, Jasminelle continu Phizoe Yaz
	Estradiol	Nomégestrol	Zoely

Liste des contraceptions oestroprogestatives par voie orale commercialisées en France(61)

✓ **Dispositif intra-utérin au lévonorgestrel (DIU) : MIRENA, KYLEENA, JAYDESS**

Mirena est composé de 52 mg de lévonorgestrel.

Il est indiqué pour la contraception intra-utérine et en cas de ménorragies (=menstruations trop abondantes ou trop longues) fonctionnelles.

Il est inséré dans la cavité utérine où il reste efficace pendant 5 ans.

Selon la HAS, il permet une réduction des scores de douleurs chez les patientes endométriosiques (avec diminution de l'EVA d'environ 6 points sur 10).

Kyleena est composé de 19,5 mg de lévonorgestrel. Il est indiqué pour la contraception pour une durée maximale de 5 ans.

Jaydess est composé de 13,5 mg de lévonorgestrel. Il est indiqué pour la contraception pour une durée maximale de 3 ans.

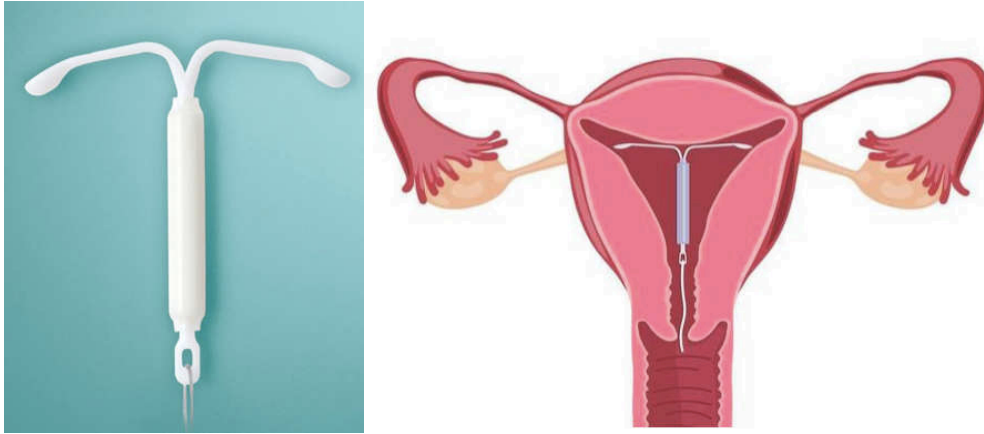


Schéma 22 : DIU et DIU positionné dans l'utérus (62)(63)

Il est recommandé que l'insertion du DIU soit réalisée exclusivement par un professionnel de santé familiarisé avec la technique d'insertion et/ou ayant été suffisamment formé à la technique d'insertion. L'insertion du DIU est plus facile pendant les règles, il doit être mis en place au cours des 7 jours qui suivent le début des règles.

Une surveillance régulière de la patiente sera instaurée : 4 à 6 semaines après l'insertion puis une fois par an voire plus souvent si nécessaire.

En effet, les principaux risques sont :

- l'expulsion
- la perforation.

Dans les essais cliniques menés avec ces DIU, l'incidence des expulsions était faible (< 4% des insertions).

L'expulsion partielle ou complète peut se manifester par des saignements ou des douleurs. Elle peut aussi passer inaperçue et conduire à une perte de l'effet contraceptif.

Le risque d'expulsion est augmenté chez :

- les femmes ayant des antécédents de saignements menstruels abondants
- les femmes ayant un IMC supérieur à la normal au moment de l'insertion

Les femmes doivent être conseillées sur les signes possibles d'expulsion et sur la manière de vérifier les fils et de contacter un professionnel de santé si elles ne sentent plus les fils.

En cas d'expulsion partielle, le DIU doit être retiré.

Dans certains cas, le DIU peut perforer l'utérus ; ceci peut aboutir à une localisation intra-abdominale ou intra-péritonéale du dispositif. Dans ce cas, l'efficacité du DIU est diminuée. Cet incident survient le plus souvent lors de l'insertion, mais il se peut qu'il soit décelé plus tard.

En cas d'insertion difficile et/ou de douleurs ou de saignements pendant ou après l'insertion, il faut envisager la possibilité d'une perforation. Il faudra donc réaliser un examen clinique et une échographie. Un examen clinique seul (avec vérification des fils de retrait) peut ne pas être suffisant pour exclure une perforation.

En cas de perforation, le DIU doit être retiré. Une intervention chirurgicale peut s'avérer nécessaire.

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- céphalées
- douleurs abdominales pelviennes, distension abdominale
- modifications des saignements, y compris augmentation ou diminution des règles
- spotting
- aménorrhée
- vulvovaginite
- leucorrhée

Les contre indications sont :

- grossesse suspectée ou avérée
- maladie inflammatoire pelvienne, en cours ou récurrente
- infection génitale basse (cervicite, vaginite)
- endométrite du post partum
- dysplasie cervicale
- antécédent d'avortement septique au cours des 3 derniers mois
- état médical associé à une sensibilité accrue aux infections
- hémorragie génitale anormale sans diagnostic
- anomalies congénitales ou acquises de l'utérus, y compris les fibromes s'ils déforment la cavité utérine
- affection maligne du col ou du corps utérin
- tumeurs sensibles aux progestatifs, par exemple cancer du sein
- affections hépatiques aiguës ou tumeur hépatique

### **b) TRAITEMENT HORMONAL DE 2<sup>EME</sup> INTENTION**

Les traitements hormonaux qui peuvent être utilisés en 2<sup>ème</sup> intention sont :

- la contraception microprogestative orale au désogestrel, au drospirénone ou au lévonorgestrel
- l'implant à l'étonogestrel
- les analogues de la gonadolibérine (Gn-RH ou LH-RH)
- les progestatifs de synthèse
- le danazol

#### **✓ La contraception microprogestative orale**

Les pilules contenant uniquement des progestatifs délivrent des doses continues tout au long du cycle. Elles contiennent de faibles doses d'hormones.

Les plaquettes sont composées de 28 comprimés actifs à prendre tous les jours à la même heure sans interruption.

Elles ont comme indication la contraception.

Leurs mécanismes d'action sont :

- modification de la glaire cervicale qui devient imperméable aux spermatozoïdes
- ralentissement du transit tubaire de l'ovule

- inhibition de la nidation de l'œuf au niveau de l'endomètre

Elles diffèrent par le progestatif : désogestrel, drospirénone ou lévonorgestrel.

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- modification de l'humeur
- diminution de la libido
- humeur dépressive
- céphalées
- nausées
- acné
- mastodynie
- saignements irréguliers
- aménorrhée
- prise de poids

Les contre indications sont :

- accidents thromboemboliques veineux évolutifs
- présence ou antécédent de pathologie hépatique sévère
- tumeurs connues ou suspectées sensibles aux stéroïdes sexuels
- hémorragie génitale inexplicée
- suspicion de grossesse

❖ **La contraception microprogestative orale au désogestrel : ANTIGONE, CERAZETTE, CLAREAL, DESOPOP, ELFASSETTE, OPTIMIZETTE**

Chaque comprimé est composé de 75 microgrammes de désogestrel.

En cas d'oubli, un décalage de 12h dans la prise quotidienne est autorisé.

D'après la HAS, la contraception au désogestrel a montré son efficacité sur la satisfaction des patientes et sur les scores de douleur chez les patientes ayant une atteinte de la cloison recto-vaginale (avec diminution de l'EVA à 6 mois d'au moins 2 points sur 10).

❖ **La contraception microprogestative orale au drospirénone : SLINDA**

Chaque comprimé est composé de 4 mg de drospirénone.

En cas d'oubli, un décalage de 12h dans la prise quotidienne est autorisé. (61)

❖ **La contraception microprogestative au lévonorgestrel : MICROVAL**

Chaque comprimé est composé de 0,03 mg de lévonorgestrel.

Il ne faut pas plus de 3h de décalage dans la prise quotidienne.



Progestatif	Nom commercial
Désogestrel	Antigone Cerazette Clareal Desopop Elfasette Optimizette
Drospirénone	Slinda
Lévonorgestrel	Microval

Tableau des contraceptions microprogestatives orales commercialisées en France

✓ **Implant à l'étonogestrel : NEXPLANON**

Nexplanon est un implant progestatif composé de 68 mg d'Etonogestrel. Son indication majeure est la contraception. Il peut être laissé en place pendant 3 ans.

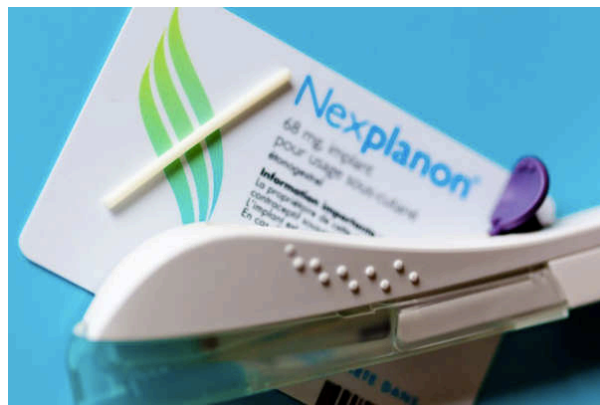


Schéma 23 : implant NEXPLANON avec applicateur (64)

Nexplanon doit être inséré et retiré uniquement par des professionnels de santé ayant suivi une formation pratique aux techniques de pose et de retrait de cet implant.

Au moment de la pose et du retrait, le bras de la patiente doit être replié, de sorte que sa main soit sous sa tête.

Il est inséré à la face interne du bras non dominant en sous cutané, juste sous la peau, en regard du triceps à environ 8 à 10 cm de l'épicondyle médiale de l'humérus et 3 à 5 cm postérieur au sillon séparant le biceps du triceps.

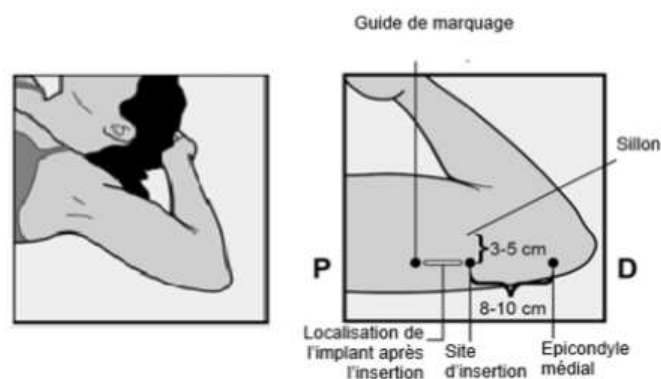


Schéma 24 : Site d'insertion de l'implant NEXPLANON (65)

Le professionnel de santé doit palper l'implant immédiatement après l'avoir posé et à chaque visite de contrôle. Il est recommandé de revoir la patiente 3 mois après la pose pour s'assurer qu'elle le tolère bien et qu'il est toujours palpable. La patiente doit être incitée à contrôler la présence et l'intégrité de l'implant par une palpation délicate (effleurer le site) et occasionnelle (1 à 2 fois par mois), et à contacter un professionnel de santé au moindre doute.

Ces instructions d'insertion et de retrait ont été mises à jour par l'ANSM suite à des cas de lésion neurovasculaire et de migration de l'implant vers l'intérieur du bras ou vers l'artère pulmonaire liés à une insertion incorrecte trop profonde de Nexplanon.

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- infection vaginale
- céphalées
- acné
- tensions mammaires, mastodynie, règles irrégulières
- prise de poids (66)

Les contre indications sont :

- accidents thromboemboliques veineux évolutifs
- présence ou antécédent de pathologie hépatique sévère
- tumeurs connues ou suspectées sensibles aux stéroïdes sexuels
- présence ou antécédent d'affection hépatique sévère
- hémorragie génitale inexplicée

✓ **Les analogues de la gonadolibérine (Gn-RH ou LH-RH) :**

Les analogues de la Gn-RH réduisent les dysménorrhées et la douleur chez les patientes ayant une endométriose douloureuse, avec une diminution de l'EVA de 3 à 6 points sur 10 à 10 mois.

Aucune étude n'a évalué l'intérêt d'un traitement par analogues de Gn-RH au delà de 12 mois (ce qui correspond à l'AMM).

Une étude Cochrane conclut que les analogues de la GnRH soulagent les douleurs associées à l'endométriose comparée à un placebo ou à aucun traitement.

Mais ces études n'ont pas mis en évidence de différence dans la prise en charge de la douleur entre les analogues de GnRH et le Danazol ou entre les analogues de GnRH et le DIU au lévonorgestrel.(67)(68)

La gonadolibérine (Gn-RH) est une hormone hypothalamique qui agit sur l'hypophyse pour stimuler la synthèse des gonadotrophines (FSH et LH), qui stimulent elles-mêmes la production d'oestrogènes et de progestérone par les glandes génitales (ovaires chez la femme).

Il existe un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de FSH et LH par les oestrogènes et la progestérone.

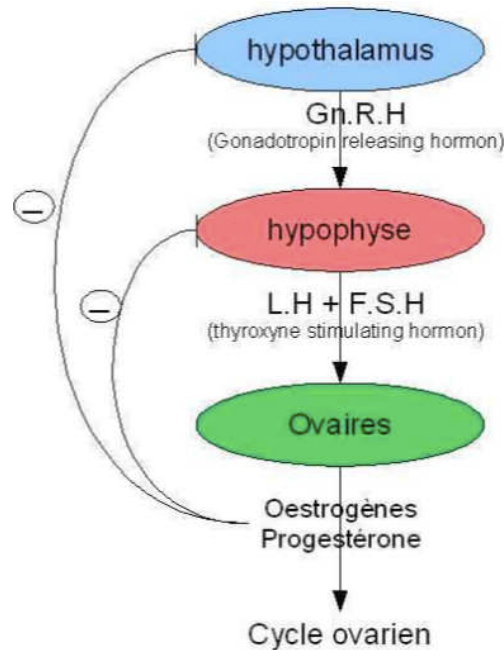


Schéma 25 : Retrocontrôle des oestrogènes et de la progestérone sur la production de GnRH, LH et FSH (69)

Les analogues de la gonadolibérine sont utilisés pour inhiber la production des gonadotrophines (FSH et LH) grâce à 2 mécanismes :

- les agonistes de la Gn-RH saturent les récepteurs hypophysaires. Dans un premier temps, cette stimulation entraîne une libération de LH puis l'hypophyse se met au repos, suite à la saturation permanente des récepteurs donc la libération de LH et FSH diminue.
- les antagonistes de la Gn-RH s'opposent totalement à la gonadolibérine en occupant sa place sur les récepteurs de l'hypophyse et induisent rapidement une chute de la concentration de LH.

Il s'en suit une baisse du taux d'oestrogènes qui induit une aménorrhée (suppression des règles) et simultanément la disparition des saignements des lésions d'endométriose.

Les indications sont l'endométriose et la fécondation *in vitro* (FIV).

Les effets secondaires sont semblables aux symptômes de la ménopause, en raison de la baisse du taux d'oestrogènes :

- perte de densité minérale osseuse (ostéoporose)
- bouffée de chaleur, hyperhidrose
- changements d'humeur, baisse de la libido, troubles du sommeil
- sécheresse vaginale
- céphalées
- asthénie

Ces effets secondaires peuvent être soulagés par une hormonothérapie adjuvante, qui consiste en une faible dose d'oestrogènes et/ou de progestérone.

Les contre indications sont :

- hémorragie génitale de cause non déterminée
- grossesse et allaitement

Ces traitements doivent être débutés dans les 5 premiers jours du cycle.

La durée de traitement est au maximum de 6 mois, en raison du risque d'ostéoporose.

Les molécules sont :

- ❖ **Nafaréline (DCI) : SYNAREL 0,2mg/ dose solution pour pulvérisation nasale**

La posologie recommandée est de 400 microgrammes par jour en deux prises à raison d'une pulvérisation (équivalente à 200 microgrammes) dans une narine le matin et une pulvérisation dans l'autre narine le soir.

Chez certaines patientes, cette dose peut s'avérer insuffisante pour obtenir l'aménorrhée. Dans ce cas, la dose pourra être portée à 400 microgrammes deux fois par jour.

La pulvérisation nasale entraîne des effets indésirables tel que rhinite et œdème de la muqueuse nasale.

- ❖ **Leuproréline (DCI) : ENANTONE LP poudre et solvant pour suspension injectable**

La posologie d'ENANTONE LP 3,75 mg est d'une injection sous cutanée ou intramusculaire renouvelée toutes les 4 semaines.

La posologie d'ENANTONE LP 11,25 mg est d'un injection sous cutanée ou intramusculaire renouvelée tous les 3 mois.

La durée de traitement est au maximum de 6 mois.

Toutefois, dans les cas associés à une symptomatologie pelvienne chronique et en l'absence de désir immédiat de grossesse, la durée de traitement peut être portée à un an en associant Enantone à une hormonothérapie de substitution à partir du 3<sup>ème</sup> mois.

Le schéma thérapeutique validé est : Enantone en association à du valériate d'estradiol micronisé 2 mg par jour et de la promégestone 0,5 mg par jour administré par voie orale.

- ❖ **Triptoréline (DCI) : DECAPEPTYL LP poudre et solvant pour suspension injectable**

La posologie de DECAPEPTYL LP 3 mg est d'une injection intramusculaire renouvelée toutes les 4 semaines.

La posologie de DECAPEPTYL LP 11,25 mg est d'une injection intramusculaire renouvelée tous les 3 mois.

❖ **Triptoréline (DCI) : GONAPEPTYL 3,75 mg poudre et solvant pour suspension injectable**

La posologie est d'une injection sous cutanée ou intramusculaire toutes les 4 semaines.

Cependant, ces traitements hormonaux ne guérissent pas la pathologie, ils permettent juste de diminuer les douleurs et soulager les patientes atteintes. (70)(71)

	<b>Mode d'administration</b>	<b>Posologie</b>	<b>Durée de traitement</b>
<b>SYNAREL 0,2 mg</b>	Voie nasale	1 pulvérisation matin et soir dans une seule narine (soit 0,4 mg/j) ou 2 pulvérisations matin et soir (soit 0,8 mg/j)  A débuter durant les 5 premiers jours du cycle	6 mois maximum
<b>ENANTONE LP 3,75 mg</b>	Injection sous cutanée ou intramusculaire	1 injection toutes les 4 semaines  A débuter durant les 5 premiers jours du cycle	6 mois maximum  <u>Cas exceptionnel :</u> 1 an en association à une add-back therapy à partir du 3 <sup>ème</sup> mois
<b>ENANTONE LP 11,25 mg</b>	Injection sous cutanée ou intramusculaire	1 injection tous les 3 mois	6 mois maximum  <u>Cas exceptionnel :</u> 1 an en association à une add-back therapy à partir du 3 <sup>ème</sup> mois
<b>DECAPEPTYL LP 3 mg</b>	Injection intramusculaire	1 injection toutes les 4 semaines  A débuter durant les 5 premiers jours du cycle	6 mois maximum
<b>DECAPEPTYL LP 11,25 mg</b>	Injection intramusculaire	1 injection tous les 3 mois	6 mois maximum

<b>GONAPEPTYL 3,75 mg</b>	Injection sous cutanée ou intramusculaire	1 injection toutes les 4 semaines  A débiter durant les 5 premiers jours du cycle	6 mois maximum
-------------------------------	---	---	----------------

Tableau des analogues de la gonadolibérine

✓ **Les progestatifs de synthèse**

Les molécules sont :

❖ **DIENOGEST (DCI) : VISANNE, DIMETRUM, ENDOLEVA, SAWIS 2mg :**

L'efficacité du Dienogest sur les douleurs a été montrée contre placebo avec une persistance de la réduction des scores de douleurs pelviennes à 12 mois après l'arrêt du traitement.

En revanche, il n'y a pas de différence d'efficacité sur les scores de douleurs et la qualité de vie entre le DiénoGEST et les analogues de Gn-RH.

Des études montrent que le DiénoGEST est plus efficace que le placebo dans la diminution des douleurs d'endométriose. Il permet la réduction des lésions d'endométriose et des douleurs pelviennes après 24 à 52 semaines.

D'après ces études, le DiénoGEST serait l'alternative la plus efficace pour traiter les douleurs pelviennes comparées au Danazol et à l'acétate de médroxyprogestérone. (72)

La dénomination commune internationale est le Dienogest 2 mg. Il s'agit d'un progestatif pur.

Il se présente sous forme de comprimés.

Son indication est le traitement de l'endométriose.

La posologie est d'un comprimé par jour, sans interruption, à prendre à heure fixe chaque jour.

Le traitement peut être instauré n'importe quel jour du cycle menstruel.

Concernant le mécanisme d'action, le diénoGEST est un dérivé de la nortestostérone dépourvu d'activité androgénique mais exerçant plutôt une action anti-androgénique. Il se lie aux récepteurs de la progestérone présents dans l'utérus et exerce un puissant effet progestatif.

Le diénoGEST agit sur l'endométriose en réduisant la production d'oestrogènes et en inhibant ainsi les effets trophiques des oestrogènes sur l'endomètre. Il s'en suit une atrophie des lésions liées à l'endométriose.

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- prise de poids
- humeur dépressive, troubles du sommeil, baisse de la libido, altération de l'humeur
- céphalées, migraine

- gênes mammaires, kyste ovarien, bouffées de chaleur, saignements vaginaux
- acné, alopecie
- douleurs dorsales
- asthénie (73)

Les contre indications sont :

- thromboembolie veineuse en cours
- affection artérielle et cardiovasculaire
- diabète de type 2 avec atteinte vasculaire
- présence ou antécédents d'affection hépatique sévère
- présence ou antécédents de tumeurs hépatiques
- tumeurs malignes hormono dépendantes connues ou suspectées
- saignement vaginal d'origine inconnue

#### ❖ **DIDROGESTERONE (DUPHASTON) :**

Il se présente sous la forme de comprimé à 10 mg.

Concernant le mécanisme d'action, la didrogesterone est un progestatif qui provoque une sécrétion endométriale suffisante après imprégnation oestrogénique de l'endomètre, conférant ainsi une protection contre le risque accru d'hyperplasie de l'endomètre.

Les indications sont l'endométriose mais aussi les troubles des règles (tel que les irrégularités menstruelles, les aménorrhées secondaires, les ménométrorragies), les douleurs génitales (tel que le syndrome prémenstruel et la dysménorrhée), la stérilité par insuffisance lutéale, la ménopause confirmée et les mastopathies bénignes (= altération bénigne du sein)

La posologie indiquée pour l'endométriose est de 3 comprimés par jour en traitement continu ou discontinu (du 5<sup>ème</sup> au 25<sup>ème</sup> jour du cycle). Les 3 prises doivent être réparties régulièrement sur la journée.

Les effets indésirables potentiels fréquents sont :

- migraine, maux de tête
- nausées
- troubles des règles
- tension/ douleur des seins

Les contre indications sont :

- tumeurs dont le développement est dépendant des progestatifs
- saignement vaginal dont le diagnostic n'est pas posé
- contre indications liées à l'utilisation d'estrogènes en association avec la dydrogestérone.

En raison des interactions médicamenteuses possibles, il existe :

- des précautions d'emploi : avec les inducteurs enzymatiques (anticonvulsivants, antibiotiques, millepertuis) et avec le ritonavir et le nelfinavir (anti rétroviraux)
- des associations déconseillées : avec l'uripristal (contraception d'urgence)

#### ❖ **MEDROGESTONE (COLPRONE) :**

La dénomination commune internationale (DCI) est la médrogestone 5 mg, il s'agit d'un dérivé de la 17-méthylprogestérone.

Il se présente sous forme de comprimés.

La posologie pour l'endométriose est de 1 à 3 comprimés par jour du 5<sup>ème</sup> au 25<sup>ème</sup> jour ou traitement continu.

#### ❖ **CHLORMADINONE (LUTERAN) :**

La dénomination commune internationale est l'acétate de chlormadinone, il s'agit d'un dérivé de la 17-hydroxyprogestérone.

Il se présente sous forme de comprimé à 5 et 10 mg.

La posologie pour l'endométriose est de 10 mg par jour en continu.

#### ❖ **NOMEGESTROL (LUTENYL) :**

La dénomination commune internationale est l'acétate de nomégestrol, il s'agit d'un dérivé de la 19-norprogestérone.

Il se présente sous la forme de comprimé à 5 mg.

La posologie pour l'endométriose est de 5 mg par jour en continu.

En raison du risque de méningiome, au delà de la première année de traitement, Lutéran et Lutenyl doivent être prescrits et dispensés sous réserve du recueil de l'attestation d'information de la patiente qui devra être renouvelé une fois par an.

L'intérêt de la prescription doit être réévalué annuellement en tenant compte du rapport bénéfice/ risque individuel de chaque patiente et de l'évolution des symptômes. Dans la mesure où le risque de méningiome augmente en fonction de la posologie et de la durée d'utilisation, les utilisations prolongées et à fortes doses sont à proscrire.

Concernant le mécanisme d'action, ces progestatifs de synthèse ont une action progestomimétique, anti-oestrogénique, anti-gonadotrope et sur la glaire cervicale.

Les indications sont :

- l'endométriose : traitement continu pendant 6 à 12 mois, à dose suffisante pour induire une aménorrhée
- hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes
- insuffisances lutéales particulièrement en pré-ménopause : syndromes prémenstruels, mastodynies, dysménorrhée, irrégularités menstruelles



- ménopause
- contraception en pré-ménopause
- hirsutisme féminin d'origine non tumorale

Les effets indésirables sont :

- irrégularités menstruelles, atrophie de l'endomètre avec saignements intermenstruels ou aménorrhée
- androgéniques : prise de poids, rétention hydrosodée, diminution du HDL cholestérol avec augmentation du risque cardiovasculaire, acné, chloasma, séborrhée, hirsutisme, modifications de la libido
- hépatiques : ictère cholestatique et prurit
- divers : nausées, vomissements, état dépressif, insuffisance veineuse

Les contre indications sont :

- Antécédents de maladie thrombo-embolique
- Hémorragies génitales
- Insuffisance hépatique sévère
- Antécédents de méningiome
- Grossesse et allaitement

#### ❖ **ACETATE DE MEDROXYPROGESTERONE (DEPO-PROVERA) :**

La dénomination commune internationale est l'acétate de médroxyprogestérone. Il se présente sous forme de suspension injectable à 150 mg pour 3 mL de suspension injectable.

Il s'agit d'un contraceptif à longue durée d'action (12 semaines).

Il est administré par voie intra musculaire profonde au niveau des muscles fessier ou deltoïde.

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- nervosité
- céphalées
- douleurs abdominales, gêne abdominale
- prise de poids

Les contre indications sont :

- anomalie des tests hépatiques, atteintes hépatiques
- accidents ou antécédents d'accidents thromboemboliques veineux ou artériels
- hémorragies génitales non diagnostiquées
- cancer du sein et de l'endomètre
- obésité
- diabète
- HTA
- Fibrome utérin
- Association avec le millepertuis

Progestatif de synthèse	Spécialité
Dienogest	Visanne 2 mg Dimetrum 2 mg Endoleva 2 mg Sawis 2mg
Didrogestérone	Duphaston 10 mg
Médrogestone	Colprone 5 mg
Chlormadinone	Lutéran 10 mg
Nomegestrol	Lutenyl 5 mg
Acétate de médroxyprogestérone	Depo-provera 150mg/3mL

Tableau des progestatifs de synthèse

✓ **DANAZOL (DANATROL) :**

Il se présente sous forme de gélules à 200mg.

Il a une indication dans l'endométriose pour le traitement des symptômes associés à l'endométriose et/ ou pour réduire l'importance des foyers endométriotiques. Il peut être utilisé soit en association avec la chirurgie, soit comme seul traitement hormonal chez les patientes ne répondant pas aux autres traitements.

Le traitement doit être débuté au cours du premier ou deuxième jour du cycle menstruel.

La posologie est de 2 à 4 gélules par jour soit 400 à 800 mg en 2 ou 3 prises.

La durée de traitement en continu est normalement de 3 à 6 mois.

Concernant le mécanisme d'action, le danazol est un androgène de synthèse (dérivé de l'éthistérone) ayant un effet anti gonadotrope (= qui inhibe la synthèse et la libération des gonadotrophines hypophysaires) ayant une activité androgénique (comme la testostérone) et anabolisante modérée et dénuée de propriétés oestrogéniques et progestatives.

Il inhibe la synthèse et la libération des gonadotrophines (FSH et LH), qui entraîne une diminution de l'activité ovarienne avec suppression de l'ovulation, atrophie de l'endomètre et hypooestrogénie.

Donc l'aménorrhée et l'effet atrophique de l'endomètre sont utilisés dans le traitement de l'endométriose.

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- augmentation de la résistance à l'insuline et intolérance au glucose
- augmentation de l'appétit
- anxiété, humeur dépressive, nervosité, modification de la libido
- céphalées
- bouffées de chaleur
- modification du timbre de la voix
- nausées, pancréatites

- prurit, éruptions cutanées, œdème facial, photosensibilisation, acné, séborrhée, hirsutisme, chute de cheveux
- myalgies avec augmentation des CPK (créatine phospho kinases), arthralgies
- troubles du cycle menstruel, hémorragies intermenstruelles, aménorrhées, sécheresse et irritation vaginale

Les contre indications sont :

- thrombose évolutive ou antécédent de maladie thromboembolique
- porphyrie
- insuffisance hépatique, hépatique chronique ou récente
- insuffisance rénale ou cardiaque sévère
- tumeurs androgéno-dépendantes
- hémorragie génitale pathologique d'étiologie non précisée
- grossesse et allaitement

Concernant les interactions médicamenteuses, le danatrol est contre indiqué avec les statines car le risque de myopathie et de rhabdomyolyse est augmenté.

### **c) TRAITEMENTS ANTALGIQUES**

Les traitements antalgiques (= contre la douleur) s'appliquent à l'ensemble des patientes ayant une endométriose douloureuse, après évaluation globale de la douleur et de son impact.

Il n'y a pas de données évaluant l'efficacité du paracétamol et des opioïdes de palier 2 (codéine, tramadol) et de palier 3 (morphine) dans l'endométriose douloureuse.

Pour diminuer les douleurs, le médecin peut prescrire des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Cependant, il n'est pas recommandé de les utiliser au long cours à cause de leurs effets secondaires gastriques (ulcères) et rénaux (insuffisance rénale).

En effet, les effets indésirables des AINS sont :

- liés à l'inhibition des prostaglandines :
  - o digestifs : épigastalgies, nausées, ulcères
  - o bronchospasme
  - o IRA (insuffisance rénale aiguë) fonctionnelle
  - o Neurotoxicité : céphalées, vertiges
  - o Risques infectieux
  - o Retard à l'accouchement
- Non liés à l'inhibition des prostaglandines :
  - o Accidents d'hypersensibilités :
    - Cutanés : urticaires, rash, syndrome de Lyell
    - Hématologiques
    - Hépatiques : hépatite cytolytique, cholestatique ou mixte

Les AINS sont contre indiqués en cas :

- d'hypersensibilité
- d'ulcère gastroduodéal
- d'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque sévère
- au delà du 5<sup>ème</sup> mois de grossesse ou d'allaitement
- chez les enfants < 15 ans.

Les recommandations sont :

- utiliser l'AINS à la dose minimale efficace car les EI sont doses dépendants
- éviter les prescriptions prolongées : ne pas dépasser 5 jours de traitement
- arrêter le traitement dès la disparition des symptômes
- surveillance clinique et biologique lors d'un traitement de longue durée : tension artérielle, NFS, bilan rénal et hépatique

Le mécanisme d'action des AINS est :

- l'inhibition de la COX-1 constitutive, ce qui est responsable de la majorité des effets indésirables. En effet, la COX-1 catalyse la synthèse des prostaglandines qui protègent la muqueuse gastroduodénale et du thromboxane A2 qui est une substance vasoconstrictrice et pro agrégante plaquettaire.
- l'inhibition de la COX-2 inductible qui produit les prostaglandines pro-inflammatoires et qui est impliquées dans la douleur et la fièvre et la prostacycline qui est vasodilatatrice et antiagrégante plaquettaire.

Or, les femmes qui souffrent de dysménorrhées ont des taux élevés de prostaglandines, donc en diminuant le taux de prostaglandines par les AINS, on diminue l'inflammation et la douleur.

Ils ont une indication dans les dysménorrhées.

Les AINS ont des propriétés :

- antalgiques
- antipyrétiques
- anti inflammatoires
- antiagrégant plaquettaire(74)

Spécialités	Posologie
<b>Acéclofénac : CARTREX 100 mg</b>	1 comprimé 2 fois par jour, soit 200 mg par jour.
<b>Acide méfénamique : PONSTYL 250mg</b>	2 gélules 3 fois par jour, soit 1500mg par jour.
<b>Acide niflumique : NIFLURIL 250mg</b>	3 à 4 gélules par jour à répartir, soit 750 à 1000 mg par jour
<b>Acide tiaprogénique : SURGAM</b>	2 comprimés à 100 mg ou 1 comprimé à 200 mg 3 fois par jour,

	soit 600 mg par jour.
<b>Célécoxib : CELEBREX</b>	Max 400 mg par jour
<b>Diclofénac : FLECTOR, VOLTARENE</b>	2 comprimés à 25 mg ou 1 comprimé à 50 mg 2 fois par jour, soit 100 mg par jour.
<b>Etodolac : LODINE</b>	200 mg matin et soir, soit 400 mg par jour.
<b>Etoricoxib : ARCOXIA</b>	30 à 60 mg par jour.
<b>Fénoprofène : NALGESIC</b>	300 mg 3 à 4 fois par jour.
<b>Flurbiprofène : ANTADYS, CEBUTID</b>	1 comprimé à 100 mg 2 à 3 fois par jour, soit 200 à 300 mg par jour.
<b>Ibuprofène : ADVIL, ANTARENE, BRUFEN, NUROFEN, SPEDIFEN, UPFEN</b>	1 comprimé à 400 mg 3 fois par jour, soit 1200 mg par jour.
<b>Indométacine : CHRONO-INDOCID, INDOCID</b>	1 à 2 gélules à 75 mg par jour, soit 75 à 150 mg par jour. 2 à 6 gélules à 25 mg par jour, soit 50 à 150 mg par jour.
<b>Ketoprofène : BI-PROFENID, KETUM, PROFENID</b>	100 à 200 mg par jour à répartir en 1 à 2 prises.
<b>Meloxicam : MOBIC</b>	Max 15 mg par jour.
<b>Nabumétone : NABUCOX</b>	Max 2 g par jour
<b>Naproxène : ANTALNOX, APRANAX, NAPROSYNE</b>	1 comprimé à 550 mg 2 fois par jour, soit 1100 mg par jour.
<b>Piroxicam : BREXIN, CYCLADOL, FELDENE, ZOFORA</b>	Max 20 mg par jour.
<b>Sulindac : ARTHROCINE</b>	Max 400 mg par jour.
<b>Ténoxycam : TILCOTIL</b>	1 comprimé à 20 mg par jour, soit 20 mg par jour.

Tableau des AINS et leur posologie

Si la douleur a une origine neuropathique, un traitement spécifique est recommandé.  
(51)(73)

#### ❖ **GABAPENTINE (NEURONTIN) :**

C'est un antiépileptique qui a également pour indication le traitement des douleurs neuropathiques périphériques. Il a donc un intérêt dans le traitement des douleurs pelviennes chroniques mais n'a pas été évalué spécifiquement dans l'endométriose douloureuse.

Il existe sous forme de comprimés à 600 ou 800 mg et sous forme de gélules à 100 mg, 300 mg ou 400 mg.

Chez l'adulte, le traitement peut être instauré par une titration de dose :

- jour 1 : 300 mg 1 fois par jour
- jour 2 : 300 mg 2 fois par jour
- jour 3 : 300 mg 3 fois par jour

La dose initiale peut également être de 900 mg par jour répartie en 3 prises égales.

Ensuite, en fonction de la tolérance et de la réponse du patient, la dose peut être augmentée par paliers de 300 mg par jour tous les 2 ou 3 jours sans dépasser 3600 mg par jour.

L'arrêt de la gabapentine doit se faire progressivement sur au moins une semaine.

Les effets indésirables très fréquents sont :

- infection virale
- somnolence, étourdissement, ataxie
- fatigue, fièvre

#### ❖ **PREGABALINE (LYRICA)**

C'est également un antiépileptique qui a une indication dans les douleurs neuropathiques périphériques et centrales.

Il existe sous forme de gélules à 25, 50, 75, 100, 150, 200, 300 mg.

La posologie varie de 150 à 300 mg par jour en 2 ou 3 prises.

Le traitement peut être instauré à la dose de 150 mg par jour administré en 2 ou 3 prises. En fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être augmentée à 300 mg par jour après un intervalle de 3 à 7 jours et peut, si nécessaire être augmentée à la dose maximale de 600 mg par jour après un intervalle supplémentaire de 7 jours.

L'arrêt de la prégabaline doit se faire progressivement sur au moins une semaine.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les étourdissements, la somnolence et les céphalées.

## ❖ AMITRIPTYLINE (LAROXYL)

C'est un antidépresseur tricyclique qui peut également être utilisé dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte.

Il a donc un intérêt dans le traitement des douleurs pelviennes chroniques mais n'a pas été évalué spécifiquement dans l'endométriose douloureuse.

Il existe sous forme de comprimés à 25 et 50 mg.

La posologie recommandée est de 25 mg à 75 mg par jour le soir.

La dose initiale est de 10 à 25 mg le soir. Les doses peuvent être augmentées de 10 mg à 25 mg tous les 3 à 7 jours selon la tolérance.

La dose peut être prise une fois par jour ou divisée en deux prises.

De façon générale, la dose efficace la plus faible doit être utilisée pendant la durée la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes.

L'effet analgésique est normalement observé au bout de 2 à 4 semaines d'administration.

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- agressivité
- somnolence, tremblements, étourdissements, céphalée, troubles du langage
- troubles de l'accommodation
- palpitations, tachycardie
- hypotension orthostatique
- nez bouché
- sécheresse buccale, constipation, nausées
- hyperhydrose
- prise de poids

Les contre indications sont :

- infarctus du myocarde récent, bloc cardiaque, trouble du rythme cardiaque, insuffisance coronarienne
- traitement concomitant par IMAO
- pathologie hépatique sévère
- enfant de moins de 6 ans

## **2. LES TRAITEMENTS NON MEDICAMENTEUX**

L'endométriose est une pathologie douloureuse qui altère la qualité de vie des femmes atteintes et dont les traitements sont complexes et non dénués d'effets indésirables.

Ces médicaments sont donc parfois mal supportés et ne répondent pas aux attentes des patientes concernant la douleur et l'amélioration des conditions de vie.

C'est pourquoi les patientes sont ouvertes aux médecines douces afin d'être soulagées.

Ces méthodes alternatives doivent être utilisées en complément de leurs traitements médicamenteux.

D'après les recommandations de 2017 rédigées par la HAS et le CNGOF (= Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français), l'acupuncture, l'ostéopathie et le yoga sont des prises en charge non médicamenteuses qui ont montré une amélioration de la qualité de vie et peuvent être proposées en complément de la prise en charge médicale de l'endométriose. (75)

D'autres pratiques tel que la kinésithérapie, l'hypnose, la sophrologie et la psychothérapie peuvent également être associées à la prise en charge médicale afin d'améliorer la qualité de vie et de lutter contre la douleur.

La phytothérapie et l'homéopathie peuvent s'ajouter comme traitement complémentaire.

En effet, un certain nombre de plantes ont montré des effets bénéfiques dans la prise en charge de l'endométriose :

Plantes	Propriétés
<b>Gattilier</b>	Augmentation de la sécrétion de progestérone Allongement des cycles menstruels par un allongement de la phase lutéale Action antalgique, sédative et antidépressive Effet anti-inflammatoire Effet bénéfique sur les dysménorrhées, la structure osseuse, l'humeur et le sommeil qui peuvent être altérés en cas d'endométriose
<b>Curcuma</b>	Réduction de la prolifération des cellules endométriales en diminuant le taux d'oestrogènes Effet anti-inflammatoire Action anti-oxydante Action anti-angiogénèse qui contribue à faire régresser les lésions d'endométriose
<b>Grande camomille</b>	Effet anti-inflammatoire Action pro-apoptotique Action anti-angiogénèse Réduction des douleurs et des lésions endométriosiques Indication : prévention des céphalées et traitement des règles douloureuses
<b>Théier</b>	Action antioxydante : réduction du stress oxydatif en luttant contre les radicaux libres qui altèrent les cellules et provoquent une inflammation Action pro-apoptotique Action anti-angiogénique : réduction de la prolifération des cellules de l'endomètre et des lésions d'endométriose
<b>Alchémille</b>	Plante phytoprogestative : favorise la production de progestérone Réduction des cytokines pro inflammatoires Inhibe la formation des kystes et des adhérences endométriosiques



<b>Ortie</b>	Effet anti-inflammatoire Teneur élevée en fer Utilisée de manière traditionnelle pour les troubles gynécologiques et les menstruations excessives
<b>Achillée millefeuille</b>	Décongestionne l'utérus Action emménagogue (= qui stimule le flux sanguin dans la région pelvienne et l'utérus) Action anti spasmodique dans les douleurs pelviennes et abdominales caractéristiques au moment des menstruations Utilisée en cas de règles douloureuses et abondantes

Tableau de plantes utilisées dans l'endométriose et leurs propriétés (76)(77)(78)

En homéopathie, on peut utiliser la souche RAUWOLFIA SERPENTINA 30CH comme traitement de fond pour atténuer les douleurs et guérir la maladie.

L'utilisation d'Estrogène 12, 18 ou 24 CH à la posologie de 3 gouttes 2 fois par jour, permet de réduire les douleurs pelviennes liées à l'endométriose.

L'homéopathie peut aussi être utilisé afin de soigner les règles douloureuses :

<b>Souches homéopathiques</b>	<b>Indication</b>
<b>ACTEA RACEMOSA 9 CH</b>	En cas de céphalées, de douleurs mammaires, et d'irritabilité Si l'intensité de la douleur est proportionnelle à l'abondance des règles.
<b>BELLADONNA 9 CH</b>	Pour soulager les douleurs fulgurantes durant les menstruations.
<b>CALCAREA CARBONICA 9 CH</b>	Pour atténuer les douleurs du côté gauche de l'utérus pendant les règles.
<b>CAULOPHYLLUM THALICTROIDES 9 CH</b>	En cas de spasmes de l'utérus comparables aux contractions ressenties lors d'un accouchement sans anesthésie.
<b>CHAMOMILLA 9 CH</b>	En cas de douleurs intolérables, vives, lancinantes, règles noires avec des caillots de sang.
<b>COLOCYNTHIS 9 CH</b>	En cas de règles douloureuses sous forme de crampes et de spasmes, qui génèrent de l'irritabilité et de l'agitation avec amélioration en se pliant en deux.
<b>DIOSCOREA VILLOSA</b>	En cas de douleurs violentes des règles, lombalgies et coliques. Les douleurs sont aggravées par la flexion et améliorées en se redressant.
<b>LACHESIS MUTUS 9 CH</b>	Pour réduire la douleur abdominale basse ou la douleur au niveau de l'ovaire gauche pendant les règles.
<b>LILIUM TIGRINUM 9 CH</b>	Lorsque les douleurs irradient vers le dos et les

	cuisses.
<b>MAGNESIA PHOSPHORICA 9 CH</b>	En cas de douleurs améliorées par la pression et la position pliée en deux avec tendance à la spasmophilie

Tableau des souches homéopathiques utilisées dans l'endométriose

Dans la prise en charge de la douleur, la posologie sera de 3 granules toutes les 30 minutes, puis espacée selon l'amélioration des symptômes.

Ces différents traitements homéopathiques peuvent être pris simultanément.

En homéopathie par voie locale, on peut utiliser CUPRUM METALLICUM D1 pommade pour les douleurs spastiques, à appliquer sur le ventre à la demande, en massant pour réchauffer la zone douloureuse.

Pour traiter les ovaires douloureux :

- à droite : PALLADIUM 9 CH
- à gauche : PLATINA 9 CH
- en cas de douleur piquante, brûlante : APIS MELLIFICA 5 CH

Pour traiter les hémorragies liées à l'endométriose : PHOSPHORUS, 5 granules matin et soir durant les règles.

L'homéopathie permet également de traiter la fatigue liée aux hémorragies :

- CHINA 9 CH : 5 granules par jour
- FERRUM METALLICUM 9 CH : 5 granules par jour (79)(80)(81)

Un grand nombre de compléments alimentaires peuvent être conseillés en pharmacie sans ordonnance. Par exemple :

❖ **ENDO'CALM** de chez Pileje

Il est composé de PEA (palmitoyléthanolamide), d'extraits d'ortie et d'alchémille et de souches microbiotiques.

Le PEA permettrait une diminution de la douleur pelvienne chronique et de la dysménorrhée.

L'alchémille et l'ortie permettraient une réduction du volume et de l'adhésion des implants endométriosiques et une diminution des taux péritonéaux de TNF $\alpha$ , VEGF et IL-6 (cytokines pro-inflammatoires). (82)

❖ **ENDOMAE** de chez EffiNov

Il est composé d'extraits végétaux de gingembre, romarin, gattilier et renouée du Japon, de magnésium et de zinc et des vitamines B et D.

Il peut être conseillé en cas de troubles du cycle et de règles douloureuses. (83)

## ❖ **ENDOMENAT** de chez Copmed

Il est composé de Pycnogenol, de thé vert, de gattilier, d'achillée millefeuille, de réglisse, de myrobolan chébulé, de vitamine E et de minéraux. (84)

### **3. LA CHIRURGIE**

Lorsque l'endométriose est sévère et que les traitements médicamenteux échouent, ou si les lésions provoquent une infertilité ou des conséquences potentiellement graves on peut proposer un traitement chirurgical.

La chirurgie doit être la plus complète possible. Elle consiste en l'exérèse des lésions d'endométrioses et à corriger les anomalies anatomiques provoquées par la maladie, car les adhérences créées par les lésions empêchent la mobilité des organes et les « collent » entre eux.

Le but est de traiter les douleurs et l'infertilité.

Les meilleurs résultats sont obtenus lorsque les patientes bénéficient d'une seule intervention chirurgicale bien menée en évitant plusieurs chirurgies incomplètes.

Mais celle-ci est complexe surtout si les lésions sont implantées sur des organes fonctionnels tel que le colon, le rectum, la vessie. (85)

Le décision de procéder ou non à une chirurgie dépend de plusieurs facteurs :

- IRM, échographie, radiologie
- De l'efficacité et des effets indésirables des traitements
- De la symptomatologie : intensité et caractérisation de la douleur
- De la sévérité et la localisation de l'endométriose
- De l'âge de la patiente
- Du désir de grossesse de la patiente :
  - A cause des opérations des endométriomes ovariens, la quantité de follicules primordiaux restants (réserve dans les ovaires) diminue. En effet, l'absence de séparation entre l'endométriome et le parenchyme ovarien qui l'entoure conduit à des pertes fréquentes de tissu ovarien. Donc la fertilité diminue.
  - L'opération peut favoriser un parcours de FIV ou une grossesse spontanée si les endométriomes se trouvent ailleurs que sur les ovaires.

Il existe différents types de chirurgies :

- **La chirurgie conservatrice :**

Les lésions sont retirées mais les organes sont conservés. Elle permet de retirer les excroissances endométriales, les tissus cicatriciels et les adhérences qui sont en général la cause de l'infertilité.

Cette opération est le plus souvent réalisée par coelioscopie (ou laparoscopie).

Cette technique est pratiquée pour diagnostiquer et pour traiter l'endométriose.

Le chirurgien élimine les lésions en étant guidé par une caméra et de minuscules instruments. Il s'agit donc d'une technique peu invasive qui nécessite quelques

petites incisions abdominales, ce qui limite les saignements, les cicatrices et la douleur post opératoire.

La convalescence dure généralement plus ou moins une semaine.

Cette technique permet l'amélioration des douleurs chez 70 à 80% des patientes et d'espérer une grossesse spontanée dans les 12 à 18 mois chez 50% des patientes.

En cas d'endométriome ovarien, la HAS recommande de procéder à une kystectomie intra-péritonéale coelioscopique. Mais celle-ci risque de conduire à une ovariectomie partielle ou totale en raison de difficultés opératoires et donc de diminuer la réserve ovarienne et la fertilité.

Si la patiente souhaite préserver son ovaire, alors il est préférable d'abandonner l'opération.

En cas d'endométriose profonde infiltrant la vessie, la HAS préconise de procéder à une cystectomie partielle. Cette technique présente un faible taux de complications sévères et diminue les symptômes douloureux et le risque de récurrence à long terme.

Lors d'endométriose profonde infiltrant les uretères, la HAS recommande de pratiquer une technique :

- conservatrice : l'urétérolyse qui consiste en une décompression de l'uretère sans le sectionner
- radicale : résection de l'uretère avec anastomose termino-terminale (suture bout à bout) ou avec réimplantation dans la vessie

Ces techniques sont efficaces sur la diminution des douleurs, la dilatation des voies urinaires supérieures (le bassinet du rein) et sur le risque de récurrence. De plus, elles possèdent un faible taux de complications sévères.

Concernant les techniques radicales, la prise en charge nécessite l'intervention d'une équipe chirurgicale multidisciplinaire (gynécologique et urologique) et une surveillance post opératoire par imagerie est conseillée.

En cas d'endométriose profonde infiltrant le colon et le rectum on peut utiliser trois techniques :

- Le shaving : technique conservatrice basée sur une exérèse qui suit les limites du nodule d'endométriose digestive, sans enlever le segment du tube digestif infiltré et sans ouvrir la lumière du tube digestif.
- L'exérèse discoïde : même technique conservatrice mais avec ouverture du tube digestif, suivie par la suture des berges saines.
- La résection segmentaire : technique radicale basée sur la résection segmentaire du tube digestif infiltré, suivie par la suture bout à bout des extrémités de l'intestin proximal et distal.

La voie coelioscopique est préférentiellement utilisée.

La prise en charge doit se faire par une équipe multidisciplinaire (chirurgien gynécologue et digestif).

Cependant, il faut informer la patiente du risque de complications postopératoires graves.

Parfois, dans le cas d'une endométriose profonde ou de nombreuses adhérences, l'opération se fait par laparotomie.

Il s'agit d'une technique lourde, complexe, puisque c'est une opération à ventre ouvert. Le chirurgien fait une large incision dans le bas ventre.

On opte pour la laparotomie que lorsque la laparoscopie ou l'hystérectomie ne conviennent pas.

Cependant des récurrences sont possibles en quelques mois ou quelques années jusqu'à la ménopause. Les endométriomes reviennent, provoquant à nouveau des douleurs à ces patientes.

- **La chirurgie radicale ou totale :**

Chez les patientes sans désir de grossesse et dans les stades avancés d'endométriose, on pourra proposer une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale (le terme annexe regroupe la trompe et l'ovaire de chaque côté), c'est-à-dire l'ablation de l'utérus, des ovaires et des trompes de Fallope, afin d'arrêter toute stimulation hormonale.

Celle-ci est choisie en dernier recours, et doit être réfléchie car elle entraîne la ménopause et l'infertilité définitive.

Un traitement hormonal de la ménopause peut être utilisé pour contrer les effets indésirables générés par l'hystérectomie totale.

Seule la chirurgie totale guérit définitivement l'endométriose. (75)(86)(87)(88)(89)

## **I) ACTION POLITIQUE SUR LA PRISE EN CHARGE DE L'ENDOMETRIOSE**

Tout récemment, les pouvoirs publics ont déclaré que la prise en charge de l'endométriose devenait une priorité nationale. Il a été créé un premier comité de pilotage de stratégie nationale contre l'endométriose.

Le ministre des Solidarités et de la Santé, Olivier Véran, a présidé le 14 février 2022 le premier comité de pilotage de la stratégie nationale contre l'endométriose (voir annexe 1). Il a réuni l'ensemble des associations de patientes et les professionnels de santé ayant participé aux premiers groupes de travail.

Ce comité fait suite au lancement de la Stratégie nationale de lutte contre l'endométriose par le président de la République le 11 janvier 2022.

Ainsi, la stratégie nationale est organisée autour de 3 axes au cours des 4 prochaines années :

- placer la France aux avant-postes de la recherche et de l'innovation ;
- garantir un diagnostic rapide et l'accès à des soins de qualité sur l'ensemble du territoire ;

- communiquer, former et informer l'ensemble de la société sur cette maladie.

Le gouvernement souhaite créer un « réflexe endométriose » pour que toutes les femmes qui souffrent puissent trouver une réponse à leurs douleurs et à leurs difficultés.

→ **L'axe recherche :**

Pour agir efficacement contre l'endométriose, il est indispensable d'en connaître ses causes, ses différentes formes et de développer des moyens innovants pour la diagnostiquer et la traiter. L'institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) développera donc un programme et équipement prioritaire de recherche exploratoire (PEPR) qui sera doté de plus de 20 millions d'euros sur 5 ans.

→ **L'axe diagnostic et accès aux soins :**

Enfin, l'Etat garantira un diagnostic rapide et l'accès à des soins adaptés et de qualité sur l'ensemble du territoire. Pour agir efficacement contre l'errance diagnostique, l'Etat investira, d'ici 2023, 4 millions d'euros dans la création d'une trentaine de filières territoriales spécifiques à l'endométriose partout en France, en coordination avec les agences régionales de santé (ARS). Ces filières accueilleront et orienteront les patientes vers les praticiens adaptés à leur cas. Ces filières doivent aussi favoriser la montée en compétence des professionnels de santé.

L'endométriose sera également inscrite au carnet de santé, avec un suivi spécifique mis en place pour les jeunes filles entre 11 et 16 ans.

Le recours à l'ALD 31 sera facilité. Les critères d'obtention seront harmonisés au niveau national, les professionnels et les patientes informés à sa demande.

→ **L'axe communication et sensibilisation :**

Pour mettre fin à une « culture du déni et du rejet », la priorité sera le renforcement de la formation initiale et continue des professionnels de santé :

- ainsi, chaque étudiant futur professionnel de santé sera désormais sensibilisé à cette pathologie et à sa reconnaissance
- de même, chaque professionnel de santé en exercice sera incité à suivre des formations gratuites pour renforcer sa connaissance de cette maladie.

Les équipes éducatives (infirmières scolaires, enseignants, encadrants sportifs) seront sensibilisées à l'endométriose.

Afin de sensibiliser le monde de l'entreprise, un guide d'information et de sensibilisation destiné aux responsables des ressources humaines verra le jour.

Des campagnes verront également le jour dans les prochaines semaines pour faire connaître cette maladie et faciliter son dépistage.

Le site [santé.fr](http://santé.fr) deviendra le site de référence sur l'information relative à l'endométriose, avec mise à disposition des ressources dédiées. (90)(91)

### **III. ETUDE DE CAS CLINIQUES RENCONTRES A L'OFFICINE**

Afin de faire mon étude de cas clinique, j'ai réalisé un questionnaire que j'ai envoyé par mail à plusieurs patientes atteintes d'endométriose. Ce questionnaire comprend plusieurs items permettant de décrire entre autres les symptômes, la prise en charge de l'endométriose et l'accompagnement des patientes.

Ce questionnaire est le suivant :

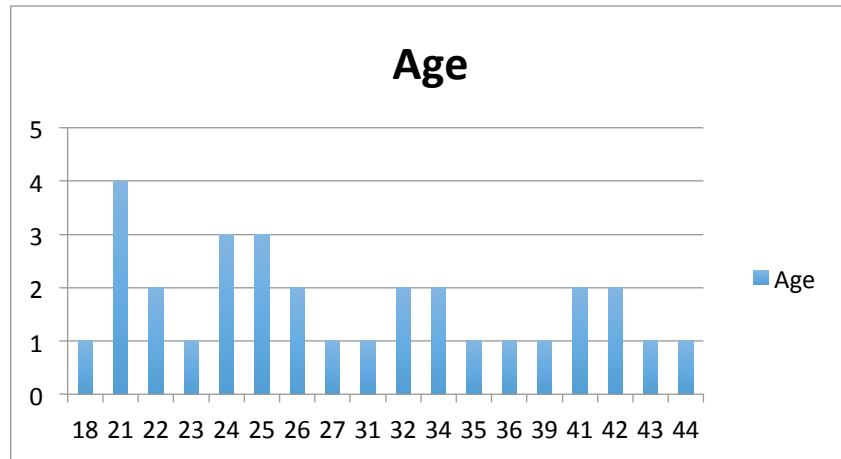
- Quel âge avez-vous actuellement ?
- Savez-vous quel type d'endométriose avez-vous ?
- Quels sont vos principaux symptômes en rapport avec cette maladie ?
- Ces symptômes vous empêchent ils d'effectuer vos études ou d'aller au travail ?
- Depuis quel âge avez-vous des symptômes ?
- A quel âge avez vous eu vos premières règles ?
- Depuis quand avez-vous été diagnostiquée ? Age d'apparition ?
- Combien de temps a t-il fallu pour établir le diagnostic ?
- A combien estimez vous vos douleurs sur une échelle de 1 à 10 ?
- Combien de médecins/ spécialistes avez vous consultés ?
- Avez-vous consulté des personnes pratiquant des médecines douces ou alternatives ?
- Quels traitements prenez-vous pour l'endométriose (médicaments, médecines alternatives) ?
- Ressentez vous des douleurs lors de rapport sexuel (dyspareunie) ?
- Avez-vous subi une opération chirurgicale ? Si oui, laquelle ?
- Avez-vous eu des complications ou en subissez vous actuellement ?
- Avez vous des antécédents familiaux d'endométriose ? (mère, sœur)

#### Questionnaire endométriose

Voici les réponses obtenues :

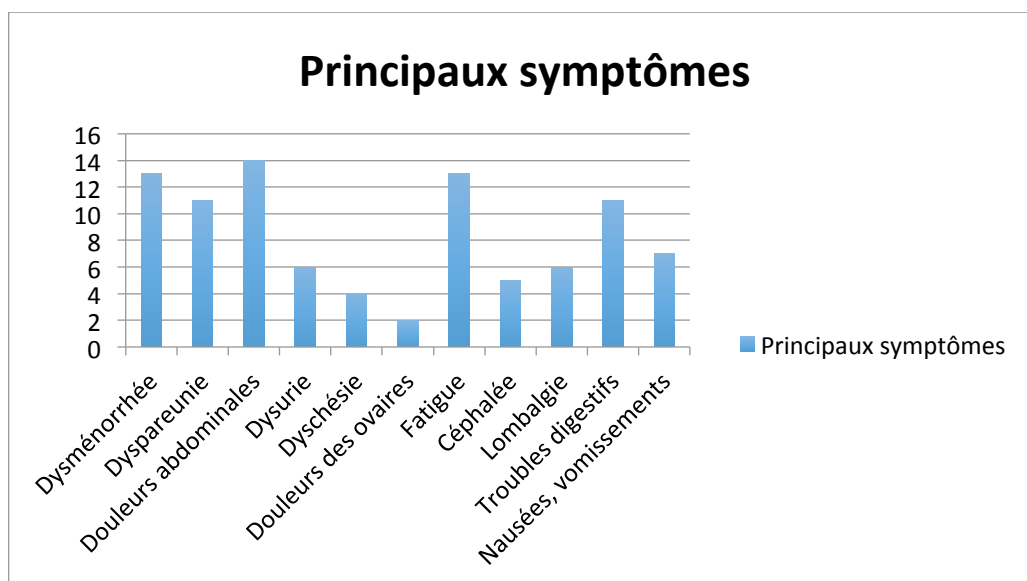
#### **1) Sur l'âge :**

Les patientes recensées ont entre 18 et 44 ans. L'âge moyen est de 30 ans.



## 2) Sur la symptomatologie rencontrées :

Les principaux symptômes dont souffrent les patientes sont les suivants :



Nous avons vu précédemment que les principaux symptômes étaient les « 5d ». On observe grâce à cette étude que :

- 45% souffrent de douleurs abdominales
- 41% de ces patientes souffrent de dysménorrhées
- 35% souffrent de dyspareunies
- 13% souffrent de dyschésie
- 6% souffrent de dysurie

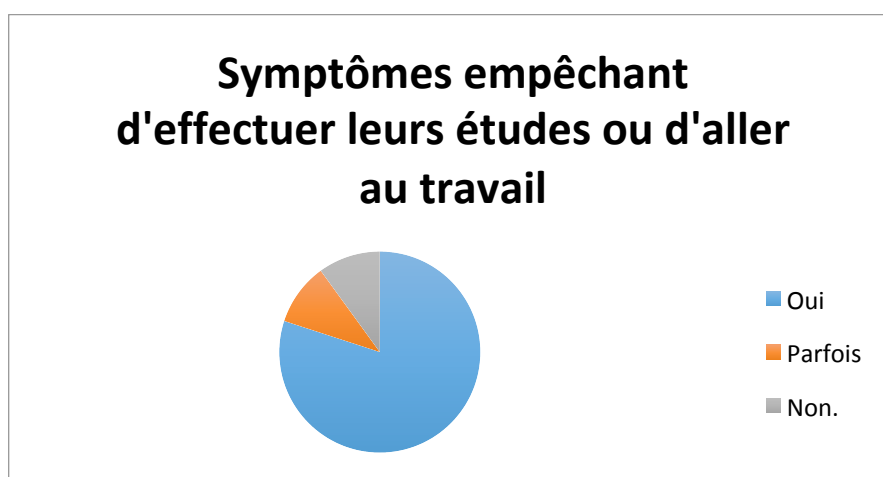
On a également pu recenser que :

- 41% souffrent de fatigue chronique
- 35% souffrent de troubles digestifs tel que diarrhée/ constipation
- 22% souffrent de nausées, vomissements
- 19% souffrent de lombalgie
- 16% souffrent de céphalées
- 6% souffrent de douleurs aux ovaires

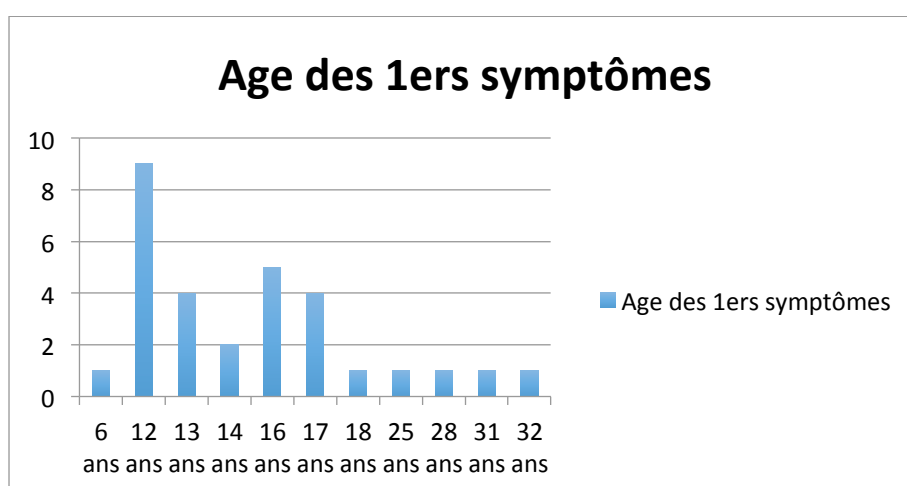
Ces symptômes vous empêchent ils d'effectuer vos études ou d'aller au travail ?



- 25 patientes ont répondu oui soit 80% des patientes
- 3 patientes ont répondu parfois soit 10% des patientes
- 3 patientes ont répondu non soit 10% des patientes

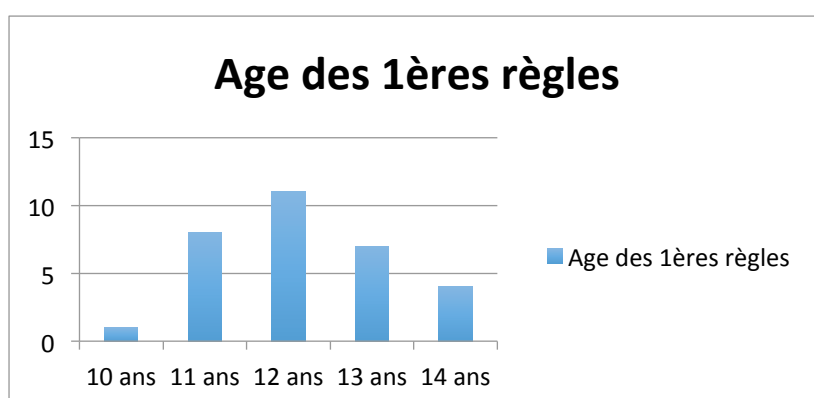


### 3) Sur l'âge des premiers symptômes :



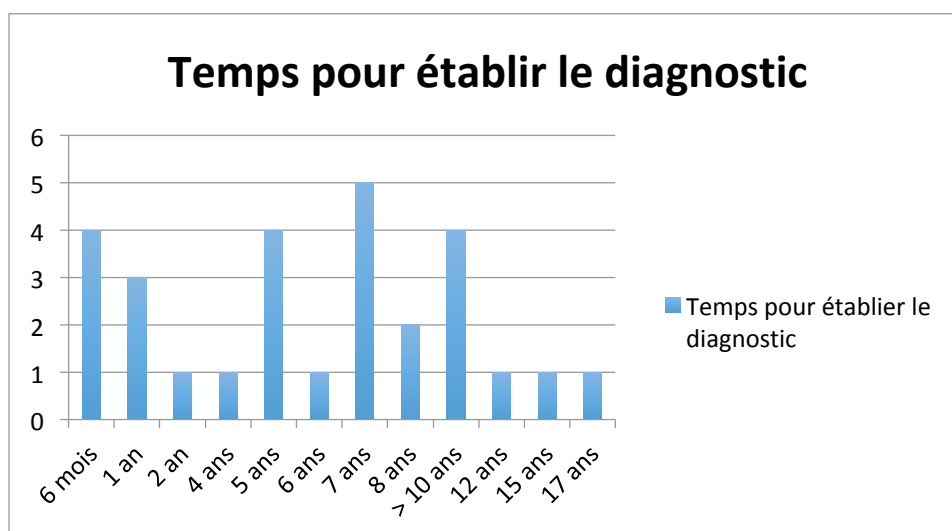
L'âge moyen des premiers symptômes chez ces patientes est de 16 ans.

### 4) Sur l'âge des premières règles :



L'âge moyen des premières règles chez ces patientes est de 12 ans.

## 5) Sur le temps nécessaire pour établir le diagnostic :

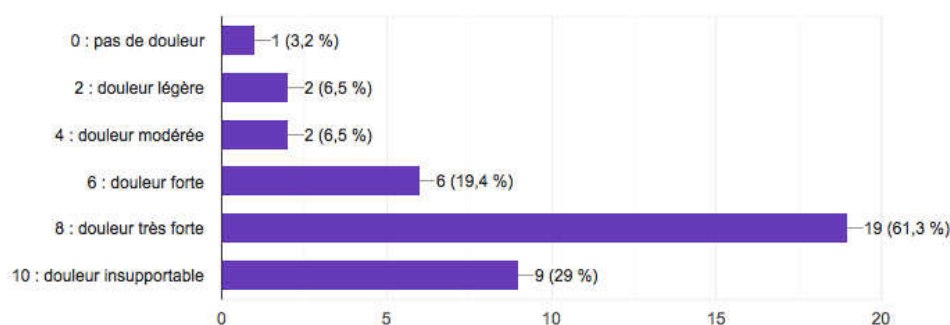


Le temps moyen pour établir le diagnostic est de 6 ans.

Parmi ces 31 patientes, 3 patientes ont découvert leur endométriose fortuitement.

## 6) Sur les douleurs :

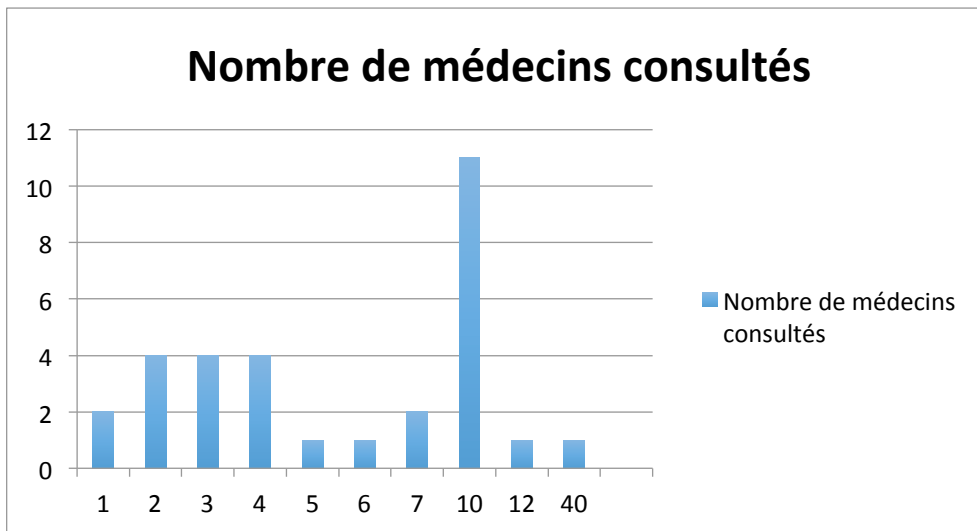
Elles peuvent être estimées grâce à une échelle visuelle analogique allant de 0 (pas de douleur) à 10 (douleur insupportable).



Sachant qu'une patiente a précisé que ses douleurs ont diminué en raison des opérations et ne représentent pas celles de l'époque qui étaient insupportables.

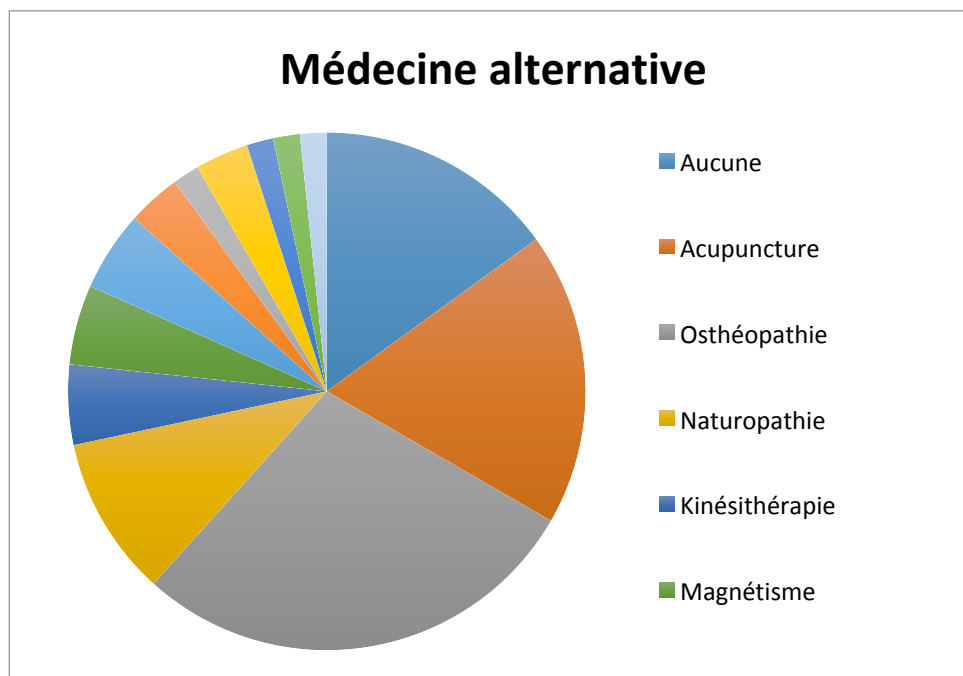
## 7) Sur l'accompagnement professionnel :

Concernant le nombre de médecins consultés par ces patientes :



Le nombre moyen de médecins consultés est de 7.

### 8) Sur le recours à la médecine alternative :

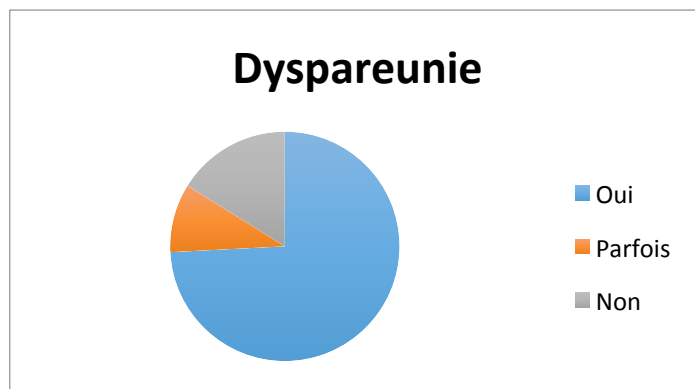


Sur 31 patientes, 9 n'ont pas eu recours à la pratique de la médecine alternative.

En revanche, 22 patientes ont eu recours à plusieurs de ces pratiques.

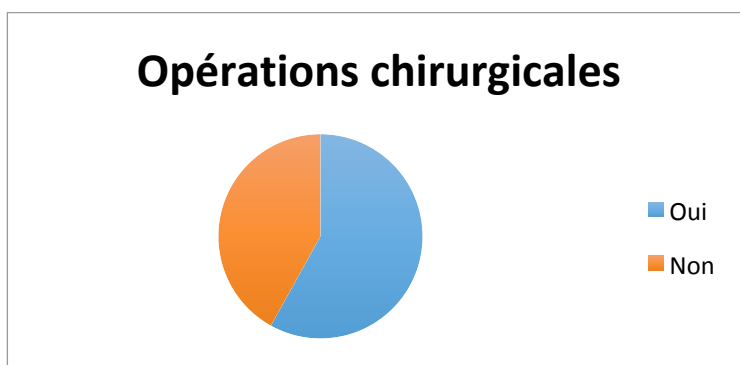
### 9) Sur les dyspareunies (= douleurs lors des rapports sexuels) :

- 23 patientes sur 31 soit 74% ressentent des douleurs lors de rapports sexuels
- 3 patientes sur 31 soit 10% en ressentent parfois
- 5 patientes sur 31 soit 16% n'en ressentent pas



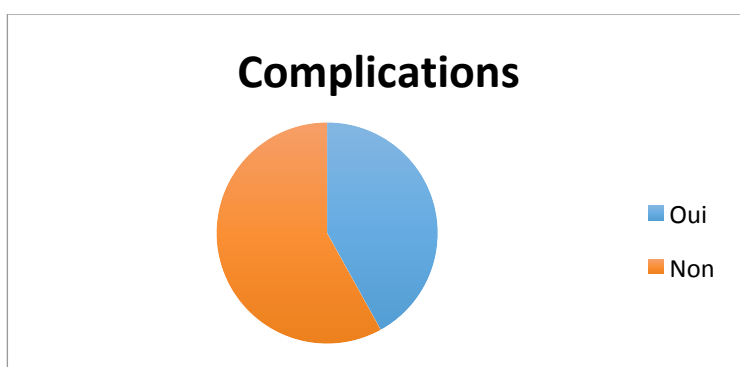
#### 10) Sur les opérations chirurgicales :

- 13 patientes sur 31 soit 42% n'ont pas subi d'opérations chirurgicales
- 18 patientes sur 31 soit 58% ont subi une ou plusieurs opérations chirurgicales : coelioscopie, kystectomie, laparotomie, salpingectomie bilatérale (= retrait des trompes de Fallope), hystérectomie, endoscopie



#### 11) Sur les complications :

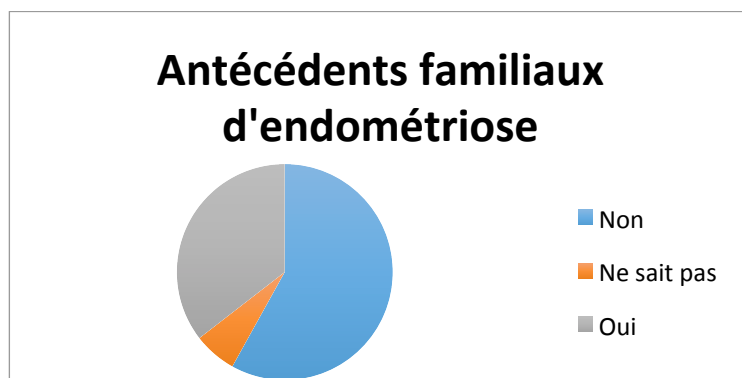
- 18 patientes sur 31 soit 58% n'en ont pas
- 13 patientes sur 31 soit 42% souffrent de complications : complications post-opératoires tel que des problèmes de miction et l'absence de sensibilité sur le ventre, dénutrition et perte de poids, fistule recto-vaginale, effets indésirables des injections tel que céphalées, vertiges, malaises et troubles de la vision.



#### 12) Sur les antécédents familiaux d'endométriose :

- 18 patientes sur 31 soit 58% n'en ont pas
- 2 patients sur 31 soit 6% ne savent pas

- 11 patientes sur 31 soit 35% ont des antécédents familiaux d'endométriose : tante, cousine, grand-mère, mère, sœur



Cette étude ne recense que 31 patientes, elle n'est donc pas forcément le reflet de la réalité. Par exemple, ici, la dysurie et la dyschésie ne font pas partie des principaux symptômes. De plus, il y a plus de femmes qui n'ont pas de complications et qui n'ont pas d'antécédents familiaux d'endométriose.

En revanche, l'âge moyen des patientes, le fait que les symptômes altèrent la vie professionnelle et personnelle (dyspareunie), le temps pour établir le diagnostic et la puissance des douleurs semblent être, malheureusement, le reflet de la réalité.

Il n'est pas facile d'aborder le sujet au comptoir si les patientes n'en parlent pas d'elles mêmes. En revanche toutes les patientes sont contentes de savoir qu'on s'intéresse à elles et à leur maladie et qu'on parle de plus en plus de l'endométriose.

Même si notre étude de cas semble peu représentative, nous avons retrouvé un certain nombre de similitudes avec d'autres études effectuées sur un plus grand nombre de patientes atteintes d'endométriose.

En effet, l'enquête EndoVie qui a interrogé 1557 femmes atteintes d'endométriose de 42 ans en moyenne montre que :

- l'âge moyen des premiers symptômes est de 24 ans (versus 16 ans)
- la démarche diagnostique dure en moyenne 7 ans à partir des premiers symptômes (versus 6 ans)
- 78% des femmes souffrent de règles douloureuses (versus 41%)
- 66% des femmes souffrent de douleurs pelviennes (versus 45%)
- 50% souffrent de dyspareunie (versus 74%)
- 52% souffrent de troubles digestifs (versus 34%)
- 25% souffrent de troubles urinaires (versus 6%)
- 54% souffrent de fatigue chronique (versus 41%)
- 34% souffrent de douleurs insupportables (versus 29%).

Une différence significative concerne l'âge moyen des premiers symptômes qui diffère entre ces deux études (24 ans versus 16 ans).

En revanche, le temps pour établir le diagnostique est quasiment similaire. De même que les symptômes les plus souvent décrits : douleurs abdominales, dysménorrhées, fatigue chronique et troubles digestifs. Le pourcentage de femmes souffrant de douleurs insupportables est quasiment le même également. (92)

Une autre étude (93) réalisée par le centre d'études de l'emploi et du travail (CEET) dont l'âge moyen des femmes atteintes d'endométriose est de 34 ans a montré que :

- le diagnostic a été établi en moyenne 9 ans après l'apparition des premiers symptômes
- 86% des femmes souffraient des douleurs pelviennes
- 66% souffraient de douleurs lombaires (versus 19%)
- 70% souffraient de troubles digestifs
- 32% souffraient de troubles urinaires.

Ceci confirme une certaine analogie avec les principaux signes retrouvés dans notre étude de cas.

## **IV. CONCLUSION**

L'endométriose est une pathologie gynécologique, hormono-dépendante et multifactorielle qui touche les femmes de la puberté à la ménopause.

Elle se définit par la présence de tissu semblable à l'endomètre en dehors de l'utérus, qui subira, lors des cycles menstruels, l'influence des modifications hormonales.

L'endométriose représente un problème majeur de santé publique. En effet, 10% des femmes en âge de procréer en sont atteintes, soit 1,5 à 2,5 millions de femmes en France.

Cette maladie a des lourdes conséquences sur la qualité de vie des patientes.

En effet, outre les nombreux symptômes décrits dont les principaux sont les douleurs pelviennes, les dysménorrhées, les dyspareunies, les dysuries et les dyschésies, la principale complication de cette pathologie est l'infertilité.

De plus, 7 ans en moyenne s'écoulent entre les premiers symptômes et le diagnostic.

Mais l'endotest salivaire de Ziwig constitue un espoir afin de mettre fin à l'errance de diagnostic et de réduire le délai moyen de diagnostic à quelques jours.

Malheureusement, il n'existe aucun traitement curatif à part la chirurgie. Les médicaments permettent uniquement de soulager les symptômes.

La prise en charge de l'endométriose et l'accompagnement des patientes ont donc encore besoin d'être améliorés.

Par ailleurs, l'étude de cas clinique réalisée confirme que le temps nécessaire pour établir le diagnostic est long, que les douleurs ressenties sont insupportables, et que les nombreux symptômes dont souffrent ces femmes ont un impact sur leur vie personnelle et professionnelle.

Enfin, cette pathologie est devenue une cause nationale de prise en charge car un premier comité de pilotage de stratégie nationale a été créé très récemment.

## V. BIBLIOGRAPHIE

1. Généralités sur l'appareil génital féminin - [Internet]. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://microbiologiemedicale.fr/appareil-genital-feminin/>
2. Le col de l'utérus [Internet]. IMAGYN. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.imagyn.org/cancers/col-de-luterus/maladie/le-col-de-luterus/>
3. UTERUS [Internet]. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <http://www.anat-jg.com/PeritoineSous/OGF/Uterus/Uterus.htm>
4. Cancer du col de l'utérus : symptômes, dépistage, traitements [Internet]. Santé sur le Net, l'information médicale au cœur de votre santé. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/cancer/cancers-feminins/cancer-col-uterus/>
5. Futura. Définition | Trompes de Fallope - Trompes utérines | Futura Santé [Internet]. Futura. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-trompes-fallope-6137/>
6. Tout savoir sur le cycle menstruel [Internet]. Gyn&co. 2016 [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.gynandco.fr/tout-savoir-sur-le-cycle-menstruel/>
7. Follicules ovariens [Internet]. Gyn&co. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.gynandco.fr/glossaire/follicules-ovariens/>
8. Quelles sont les phases du cycle menstruel chez la femme? [Internet]. inviTRA. 2018 [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.invitra.fr/phases-du-cycle-menstruel/>
9. Niveaux de FSH et LH lors du cycle menstruel [Internet]. inviTRA. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.invitra.fr/wp-content/uploads/2017/08/niveaux-de-fsh-et-lh.png>
10. Endométriose - symptômes, causes, traitements et prévention [Internet]. VIDAL. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/sexualite-contraception/endometriose.html>
11. L'endométriose : définition - Centre Endométriose Experts EndoMarseille [Internet]. GynécoMarseille. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.gynecomarseille.com/endometriose/>
12. Borghese B, Chartier M, Souza C, Santulli P, Lafay-Pillet M-C, de Ziegler D, et al. ABO and Rhesus Blood Groups and Risk of Endometriosis in a French Caucasian Population of 633 Patients Living in the Same Geographic Area. *BioMed Research International*. 2014;2014:1-6.
13. Leconte M. Etude phénotypique des cellules endométriosiques profondes. :146.
14. Qu'est ce que l'Endométriose [Internet]. Association EndoFrance. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.endofrance.org/la-maladie-endometriose/qu-est-ce-que-l-endometriose/>
15. Les causes et les facteurs de risque de l'endométriose [Internet]. VIDAL. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/sexualite-contraception/endometriose/causes.html>
16. Comprendre l'endométriose [Internet]. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/roubaix-tourcoing/assure/sante/themes/endometriose/definition-facteurs-favorisants>
17. Endométriose : éviter les perturbateurs endocriniens [Internet]. Alix Le Calvez. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://psychonutritionbordeaux.com/blog/2019/04/24/endometriose-lexposition-aux-perturbateurs-endocriniens-la-favoriserait>
18. Endométriose - Quels facteurs de risques et quelles causes ? [Internet]. Figaro Santé. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://sante.lefigaro.fr/sante/maladie/endometriose/quels-facteurs-risques>
19. Endométriose · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 27 mars



- 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/endometriose/>
20. Endométrie : un gène mutant découvert [Internet]. Santé Magazine. 2021 [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.santemagazine.fr/actualites/actualites-sante/endometriose-un-gene-mutant-decouvert-896596>
  21. Ouest-France. Endométrie : la découverte d'un gène mutant donne l'espoir de nouveaux traitements [Internet]. Ouest-France.fr. 2021 [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.ouest-france.fr/sante/endometriose-la-decouverte-d-un-gene-mutant-donne-l-espoir-de-nouveaux-traitements-7c23a272-1a20-11ec-af4b-bea41043e391>
  22. Researchers identify genetic cause of endometriosis and potential drug target | University of Oxford [Internet]. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.ox.ac.uk/news/2021-08-26-researchers-identify-genetic-cause-endometriosis-and-potential-drug-target>
  23. Qu'est que l'Adénomyose ? [Internet]. Association EndoFrance. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.endofrance.org/la-maladie-endometriose/adenomyose-endometriose/>
  24. Comparaison entre un utérus sain et un utérus atteint d'adénomyose [Internet]. inviTRA. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.invitra.fr/wp-content/uploads/2017/10/comparaison-entre-un-uterus-sain-et-un-uterus-atteint-dadenomyose.png>
  25. Echographie Gynécologique [Internet]. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: <http://www.dr-safia-taieb.tn/specialites/gynecologie/consultation-gynecologique/echographie-gynecologique/>
  26. Le cerveau à la loupe de l'IRM 7 Tesla [Internet]. Site-LeJournalDuMedecin-FR. 2019 [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.lejournaldumedecin.com/magazine/le-cerveau-a-la-loupe-de-l-irm-7-tesla/article-normal-43233.html>
  27. IRM Endométrie [Internet]. La Radiologie. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://laradiologie.com/nos-examens/irm-endometriose/>
  28. Masson E. L'écho-endoscopie dans le diagnostic de l'endométriose digestive [Internet]. EM-Consulte. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/101111/l-echo-endoscopie-dans-le-diagnostic-de-l-endometrie>
  29. L'échoendoscopie rectale (ultrasons internes par l'anus) [Internet]. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/centre-affections-hepato-biliaires-pancreatiques/echoendoscopie-rectale-ultrasons-internes-par-anus>
  30. Radiologie digestive : le coloscanner – Hôpital du Gier [Internet]. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <http://www.hopitaldugier.fr/radiologie-digestive-le-coloscanner.html>
  31. Coloscopie Virtuelle ou Coloscanner à Lyon - Norimagerie [Internet]. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.norimagerie.com/coloscopie-virtuelle-coloscanner.html>
  32. Endométrie - Les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg [Internet]. <https://www.chru-strasbourg.fr/>. 2021 [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.chru-strasbourg.fr/endometriose/>
  33. L'hystérogaphie dans le cadre d'un bilan de fertilité • Association EndoFrance [Internet]. Association EndoFrance. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.endofrance.org/la-maladie-endometriose/experiences-temoignages-patientes/lhysterographie-pour-le-diagnostic-de-lendometriose/>
  34. Le diagnostic de l'Endométriose [Internet]. Association EndoFrance. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.endofrance.org/la-maladie-endometriose/diagnostic-endometriose/>
  35. Le diagnostic de l'endométriose • IFEM Endo [Internet]. IFEM Endo. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.institutendometriose.com/lendometriose/le-diagnostic/>
  36. Coelioscopie ou laparoscopie [Internet]. Centre de chirurgie gynécologique et

- mammaire - Toulouse. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.chirgyneco-toulouse.fr/coelioscopie-ou-laparoscopie/>
37. Jbrianti. Lancement d'Endotest®, premier test salivaire au monde pour le diagnostic de l'endométriose ! – Ziwig [Internet]. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://ziwig.com/lancement/>
38. Les types d'endométriose • IFEM Endo [Internet]. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.institutendometriose.com/lendometriose/les-types-dendometriose/>
39. L'endométriose, c'est quoi ? [Internet]. Gyn&co. 2016 [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.gynandco.fr/lendometriose-cest-quoi/>
40. Les symptômes de l'endométriose • Association EndoFrance [Internet]. Association EndoFrance. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.endofrance.org/la-maladie-endometriose/symptomes-endometriose/>
41. les 5d endometriose – Recherche Google [Internet]. [cité 31 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.google.com/search?q=les+5d+endometriose&rlz=1C5CHFA\\_enFR843FR843&srf=APq-WBtm4sxNzPKxypkGL3B22x9aL2W4WA:1648741080268&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwiKyamT1\\_D2AhWMzoUKHVoYCzcQ\\_AUoAXoECAEQAw&biw=1095&bih=687&dp=r=1](https://www.google.com/search?q=les+5d+endometriose&rlz=1C5CHFA_enFR843FR843&srf=APq-WBtm4sxNzPKxypkGL3B22x9aL2W4WA:1648741080268&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwiKyamT1_D2AhWMzoUKHVoYCzcQ_AUoAXoECAEQAw&biw=1095&bih=687&dp=r=1)
42. Règles douloureuses et Endométriose • Association EndoFrance [Internet]. Association EndoFrance. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.endofrance.org/la-maladie-endometriose/symptomes-endometriose/regles-douloureuses/>
43. Troubles digestifs et Endométriose • Association EndoFrance [Internet]. Association EndoFrance. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.endofrance.org/la-maladie-endometriose/symptomes-endometriose/troubles-digestifs/>
44. Troubles urinaires et Endométriose • Association EndoFrance [Internet]. Association EndoFrance. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.endofrance.org/la-maladie-endometriose/symptomes-endometriose/troubles-urinaires/>
45. Fatigue chronique et qualité de vie avec l'Endométriose • Association EndoFrance [Internet]. Association EndoFrance. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.endofrance.org/la-maladie-endometriose/symptomes-endometriose/fatigue-chronique/>
46. Douleurs pelviennes et Endométriose • Association EndoFrance [Internet]. Association EndoFrance. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.endofrance.org/la-maladie-endometriose/symptomes-endometriose/douleurs-pelviennes-lombaires/>
47. La dyspareunie : douleurs lors des rapports sexuels • Association EndoFrance [Internet]. Association EndoFrance. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.endofrance.org/la-maladie-endometriose/symptomes-endometriose/dyspareunie-douleurs-rapports-sexuels/>
48. Définition: Douleur neuropathique [Internet]. Psychomédia. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <http://www.psychomedia.qc.ca/lexique/definition/douleur-neuropathique>
49. Douleur neuropathique - Symptômes / Diagnostic / Traitement [Internet]. Santé sur le Net, l'information médicale au cœur de votre santé. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.sante-sur-le-net.com/sante-quotidien/douleur/douleur-neuropathique/>
50. Masson E. Les cancers de l'ovaire associés à l'endométriose : physiopathologie et conséquences sur la pratique clinique [Internet]. EM-Consulte. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/811150/figures/les-cancers-de-l-ovaire-associes-a-l-endometriose->

51. Gourbail L. Haute Autorité de santé. 2017;39.
52. Infertilité [Internet]. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/infertility>
53. Infertilité et Endometriose [Internet]. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.aphp.fr/patient-public/endometriose/referentiels-endometriose/infertilite-et-endometriose>
54. Fourquet J, Gao X, Zavala D, Orengo JC, Abac S, Ruiz A, et al. Patients' report on how endometriosis affects health, work, and daily life. *Fertil Steril*. 2010;93(7):2424-8.
55. Infertilité et endométrie • Association EndoFrance [Internet]. Association EndoFrance. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.endofrance.org/la-maladie-endometriose/symptomes-endometriose/infertilite/>
56. L'assistance médicale à la procréation (AMP ou PMA) • Association EndoFrance [Internet]. Association EndoFrance. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.endofrance.org/la-maladie-endometriose/lassistance-medecale-a-la-procreation-amp-ou-pma/>
57. Les symptômes de l'endométriose • IFEM Endo [Internet]. IFEM Endo. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.institutendometriose.com/lendometriose/les-symptomes/>
58. Grandi G, Barra F, Ferrero S, Sileo FG, Bertucci E, Napolitano A, et al. Hormonal contraception in women with endometriosis: a systematic review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. févr 2019;24(1):61-70.
59. La communication hormonale au sein de l'organisme [Internet]. Site de cours de collège et lycée en SVT. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <http://clercsvt.jimdofree.com/programme-college/quatrieme/9-communication-hormonale/>
60. Dossier thématique - Contraception - ANSM [Internet]. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/contraception>
61. La contraception orale ou « pilule » [Internet]. VIDAL. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/sexualite-contraception/contraception-feminine/contraception-comprimes-pilule.html>
62. Doctissimo. Le dispositif intra-utérin (DIU) hormonal : définition, prix, pose et efficacité [Internet]. Doctissimo. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.doctissimo.fr/html/sexualite/femmes/se\\_1757\\_intra\\_uterin.htm](https://www.doctissimo.fr/html/sexualite/femmes/se_1757_intra_uterin.htm)
63. Acheter un stérilet Mirena : Prix & Guide 2022 [Internet]. Santé Sans Tabou. 2015 [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.aihus.fr/contraception/acheter-son-sterilet-mirena-prix/>
64. Chevallier H. Olivia a dû subir une thoracotomie : « Mon implant contraceptif a migré de mon bras à mon poumon » [Internet]. 2019 [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.franceinter.fr/societe/olivia-a-du-subir-une-thoracotomie-mon-implant-contraceptif-a-migre-de-mon-bras-a-mon-poumon>
65. Implant Nexplanon : durée, retrait, pose, risque de migration [Internet]. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-sexo-gyneco/2593758-implant-contraceptif-nexplanon-pose-duree-retrait-contre-indication-migration/>
66. Information de sécurité - Implant contraceptif Nexplanon : renf - ANSM [Internet]. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/implant-contraceptif-nexplanon-renforcement-des-mesures-de-reduction-du-risque-de-migration-notamment-dans-lartere-pulmonaire>
67. Sauvan M, Chabbert-Buffet N, Geoffron S, Legendre G, Wattier J-M, Fernandez H. [Management of painful endometriosis in adolescents: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2018;46(3):264-6.
68. Seyer-Hansen M, Kruse C. [Limited effect of gonadotrophin-releasing hormone

- analogues for patients with endometriosis]. *Ugeskr Laeger*. 2012;174(24):1671-3.
69. Futura. Définition | Rétroaction - Rétroaction positive - Rétroaction négative - Boucle de rétroaction | Futura Planète [Internet]. Futura. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/planete/definitions/climatologie-retroaction-13071/>
70. Larousse É. analogue de la gonadolibérine - LAROUSSE [Internet]. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/analogue\\_de\\_la\\_gonadolib%C3%A9rine/13370](https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/analogue_de_la_gonadolib%C3%A9rine/13370)
71. Agonistes et antagonistes de la LH-RH [Internet]. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/agonistes-et-antagonistes-de-la-lh-rh>
72. Andres M de P, Lopes LA, Baracat EC, Podgaec S. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(3):523-9.
73. Traitement de l'endométriose [Internet]. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/roubaix-tourcoing/assure/sante/themes/endometriose/traitement>
74. Comment soigner les règles douloureuses ? [Internet]. VIDAL. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/sexualite-contraception/regles-douloureuses-dysmenorrhees/traitements.html>
75. Prise en charge de l'endométriose [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2819733/fr/prise-en-charge-de-l-endometriose](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2819733/fr/prise-en-charge-de-l-endometriose)
76. Qu'est-ce que l'endométriose ? [Internet]. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/endometriose>
77. 5 Plantes Médicinales Bénéfiques pour l'Endométriose [Internet]. Ann & Eli Apothecary. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://anneliapotheary.com/fr/blog/2020/3/5/plantes-et-endometriose>
78. Endométriose et plantes [Internet]. AltheaProvence. 2019 [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.altheaprovence.com/endometriose-et-plantes/>
79. Endométriose, traitements symptomatiques en homéopathie - Homéopathie et médecines complémentaires à la une [Internet]. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://homeophyto.topsante.com/sante/gynecologie/endometriose-traitements-symptomatiques-en-homeopathie-2131.html>
80. Atténuer et guérir l'endométriose avec l'homéopathie [Internet]. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.xn--homopathie-d7a.com/pathologies/endometriose.html>
81. Moulin M. Enquête sur la prise en charge des douleurs liées à l'endométriose et la place des alternatives thérapeutiques en Bretagne en 2019-2020. :135.
82. Feminabiane Endo'Calme [Internet]. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://solutions.pileje.fr/fr/produit/feminabiane-endocalm>
83. Prestashop 1.6 A @Bz. Complément alimentaire endométriose - règles douloureuses - Endomae [Internet]. effinov-nutrition. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.effinov-nutrition.fr/femme/femme/523-endomae-30-gel.html>
84. ENDOMENAT® Formule exclusive – Complément alimentaire naturel [Internet]. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.copmed.fr/fr/systeme-endocrinien-equilibre-hormonal/312-endomenat.html>
85. Le diagnostic et les traitements de l'endométriose [Internet]. VIDAL. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/sexualite-contraception/endometriose/traitements.html>
86. Les traitements - Toi mon endo [Internet]. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://toimonendo.com/l-endometriose/les-traitements/>
87. Les traitements de l'endométriose • IFEM Endo [Internet]. IFEM Endo. [cité 28 mars

- 2022]. Disponible sur: <https://www.institutendometriose.com/lendometriose/les-traitements/>
88. Chirurgie de l'endométriose digestive • IFEM Endo [Internet]. IFEM Endo. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.institutendometriose.com/chirurgie-de-lendometriose/chirurgie-digestive/>
89. la chirurgie [Internet]. drguihard. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.docteur-guihard.fr/endometriose/les-traitements/la-chirurgie/>
90. Premier comité de pilotage de la Stratégie nationale contre l'endométriose [Internet]. Gouvernement.fr. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/actualite/premier-comite-de-pilotage-de-la-strategie-nationale-contre-l-endometriose>
91. Premier comité de pilotage pour la mise en œuvre de la stratégie nationale de lutte contre l'endométriose • Association EndoFrance [Internet]. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.endofrance.org/premier-comite-de-pilotage-pour-la-mise-en-oeuvre-de-la-strategie-nationale-de-lutte-contre-lendometriose/>
92. Candau Y, Estrade DJ-P, Roman PH. endoVie VIVRE AVEC L'ENDOMÉTRIOSE : PLUS DE 1 550 FEMMES EN PARLENT. :5.
93. Le Cnam - CEET publie une étude sur l'endométriose au travail [Internet]. Association ENDOMind. 2020 [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.endomind.org/le-cnam-ceet-publie-une-etude-sur-lendometriose-au-travail/>

## **VI. ANNEXES**

Annexe 1 : Discours de M.Olivier Véran lors du Comité de pilotage de la stratégie nationale de lutte contre l'endométriose .....	Page 87
Annexe 2 : Rapport de stratégie nationale 2022-2025 .....	Page 91
Annexe 3 : Rapport de santé de mars 2022 .....	Page 121

## **Annexe 1 : Discours de M.Olivier Véran lors du Comité de pilotage de la stratégie nationale de lutte contre l'endométriose**

Hôpital Saint-Joseph 14 février 2022

Mesdames, messieurs les ministres,  
Madame la députée, Chère Chrysoula Zacharopoulou,  
Mesdames, messieurs les professionnels de santé,  
Mesdames, messieurs,

C'est un jour important pour la santé publique, un jour important pour la santé des femmes, et les jalons que nous allons poser aujourd'hui sont très riches de promesses et d'espoirs pour des centaines de milliers, pour des millions de nos concitoyennes. Et leur entourage. Oui, les chiffres sont démentiels, ils sont à peu près aussi grands que le silence dans lequel les femmes atteintes d'endométriose sont recluses depuis trop longtemps.

C'est à elles que je pense en cet instant, sans solennité excessive, sans fausse grandiloquence, mais parce que si une femme sur dix est concernée par la maladie, eh bien c'est une mère, une soeur, une cousine, une fille, une amie, une compagne. C'est quelqu'un qui nous est très cher et qui souffre.

« C'est normal que tu aies mal, tu as tes règles », voilà ce que ces femmes ont entendu, voilà la réponse tantôt fataliste tantôt résignée qu'elles ont obtenue.

Voilà ce qu'une camarade de collège ou de lycée peut entendre, en cours de sport ou ailleurs, voilà ce qu'une collègue de bureau peut entendre, façon de dire qu'être une femme, c'est toujours devoir accepter sans broncher la souffrance.

Le sujet peut susciter la honte, il peut susciter un rire pas très malin, dans un mélange de dégoût et de tabou dont les sociétés du monde entier ont le secret, un mélange de dégoût et de tabou qui est toujours une arme de domination sur les personnes vulnérables.

Le corps plié en deux par une douleur qui, pendant les règles et en dehors, peut vous clouer au lit ; la vie physique rendue difficile, les projets parentaux auxquels il faut renoncer, c'est ça l'endométriose.

Et aujourd'hui, je me réjouis que plusieurs ministres soient réunis pour structurer une ambition commune, une ambition nationale de lutte contre cette maladie qui était encore ignorée du grand public jusque récemment.

Nommer la maladie, c'est déjà reconnaître une réalité insupportable vécue par nos concitoyennes et c'est déjà un premier pas vers l'action, vers le soin et vers l'accompagnement.

Je suis médecin et je sais que l'on ne devient pas médecin pour dire à un patient : « c'est normal que vous ayez mal ». On devient médecin pour soigner et pour dire « je vais tout faire pour apaiser votre douleur ».

Alors une bonne fois pour toutes, et avant de présenter les principaux axes de notre stratégie, je veux dire : « c'est pas normal d'avoir mal ». La douleur n'est pas « un mauvais moment à passer », on ne peut pas lui demander d'être sage et de se « tenir plus tranquille ».

Il faut se démenner pour l'apaiser, pour trouver des solutions et pour la faire disparaître : nous ne sommes pas là pour autre chose aujourd'hui.

Ce que nous souhaitons, avec cette stratégie, c'est placer la France aux avant-postes de la recherche et de l'innovation sur l'endométriose. Et nous allons le faire.

Je sais qu'il faut s'armer d'humilité et de modestie face à une maladie que l'on connaît mal, et que face à la souffrance endurée et vécue, rien n'est pire qu'un effet d'annonce ou qu'un effet de manche.

La recherche sur l'endométriose menée jusqu'à présent en France est dynamique, mais ses résultats sont encore lacunaires, ils ne permettent pas encore de comprendre en détail les origines et les mécanismes de cette maladie, et il n'y a pas encore suffisamment d'équipes impliquées.

Pour lutter efficacement contre l'endométriose, il est indispensable d'en savoir le plus possible sur ses causes, les différentes formes qu'elle peut prendre et de développer des moyens innovants de la diagnostiquer et de la traiter.

Frédérique Vidal y reviendra mais nous allons renforcer drastiquement la recherche et l'innovation sur l'endométriose, deux actions prioritaires seront mises en oeuvre, conformément aux engagements du président de la République :

Sous le pilotage du ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation et du ministère des Solidarités et de la Santé, l'INSERM va mettre en place un « Programme et Équipement Prioritaire de Recherche » doté de 25 à 30 millions d'euros sur 5 ans, qui regroupera l'ensemble des meilleurs chercheurs de toutes les disciplines pouvant intervenir dans le champ de l'endométriose.

Ce programme sera intitulé « santé des femmes, santé des couples », et couvrira par ailleurs les domaines de la fertilité, de l'AMP ou des traitement antiépileptiques.

Nous allons ainsi développer des projets de recherche fondamentale, de recherche clinique, de sciences humaines ou encore d'épidémiologie. Je crois profondément à la recherche clinique et à l'innovation : nous avons des praticiens, des chercheurs, des biologistes et des industriels de très grand talent, qui doivent conjuguer leurs forces, qui doivent se parler et travailler ensemble.

Notre stratégie jouera ce rôle de facilitateur, pour mettre en relation les volontés et les intelligences dans la lutte contre l'endométriose.

L'INSERM constituera une entité de pilotage ad hoc dotée d'un budget de 300 000€ pour l'année 2022, pour mobiliser la communauté scientifique et préparer ce programme.

Pour affirmer le rôle moteur de la recherche française sur l'endométriose, ce programme de recherche comprendra la création de l'une des plus grandes bases de données épidémiologiques au monde sur l'endométriose.

Constituée à partir des six cohortes nationales françaises déjà existantes, cette base de données permettra d'analyser la fréquence, les facteurs de risques et les conséquences de cette maladie à tous les niveaux de la vie des personnes atteintes et de leur entourage. Ce programme permettra également de lier l'innovation à la recherche scientifique sur l'endométriose.

Enfin, et j'y tenais beaucoup, les associations de patientes seront incluses dans la conception de ce programme parce qu'une fois encore, je veux que l'expérience des patientes, je veux que l'expérience vécue soit au coeur de notre lutte contre l'endométriose. Et puisque je parle des associations de patientes, je veux m'arrêter un instant et leur dire tout à la fois ma gratitude et mon admiration : leur combat était difficile et elles l'ont mené avec un courage et une détermination remarquables.

Nous célébrerons dans quelques semaines la grande loi du 4 mars 2002 sur la démocratie en santé, eh bien je crois que cette notion de démocratie en santé a fait des pas de géant, et aujourd'hui, voir des associations de patients mesure d'alerter et d'engager des transformations profondes sur la santé publique, c'est le signe d'une santé publique qui n'est pas réservée à quelques spécialistes mais qui concernent bel et bien tout le monde.

J'en viens au deuxième axe de notre stratégie, qui consiste à garantir un diagnostic rapide et l'accès à des soins de qualité sur l'ensemble du territoire.

Le délai moyen de diagnostic de l'endométriose est de sept ans, sept ans, rendez-vous compte, ça n'est pas raisonnable : sept ans d'errance, sept ans d'aggravation de cette maladie, ce n'est pas acceptable dans notre pays.

Pour y remédier, cette stratégie va doter la France de filières territoriales permettant à



chaque Française, où qu'elle soit dans le pays, d'avoir accès à une prise en charge adaptée et de qualité.

Des filières territoriales spécifiques à l'endométriose verront le jour dans chaque région de France d'ici à 2023. Concrètement, il s'agira de mettre en place, partout sur le territoire, des structures identifiées permettant d'informer les citoyennes, de former les professionnels, de diagnostiquer l'endométriose, d'annoncer ce diagnostic et d'organiser la prise en charge personnalisée de chaque patiente en conséquence.

En un mot, il s'agit tout simplement de mieux soigner et accompagner les Françaises qui souffrent d'endométriose. Assez classiquement, quand une douleur récurrente vous frappe, vous vous posez la question de savoir qui vous devez aller voir.

Y a-t-il quelqu'un, un professionnel de santé, qui pourra répondre à mes questions et me proposer des solutions ?

Ces filières territoriales auront précisément vocation à accueillir et à accompagner nos concitoyennes dans cette démarche et dans des parcours de soins.

Pour les cas d'endométriose les plus complexes, des centres de référence seront identifiés dans chaque région, pour qu'aucune forme d'endométriose, même la plus sévère, ne soit laissée sans réponse médicale adaptée.

Sarah El Haïry et Laurent Pietraszewski y reviendront, mais pour permettre un dépistage aussi précoce que possible de l'endométriose, et je parlais du collège, du lycée et du lieu de travail il y a quelques instants, les milieux scolaires et professionnels seront sensibilisés à cette maladie pour pouvoir la reconnaître lorsqu'ils se trouveront en face d'elle.

L'endométriose sera également inscrite dans le carnet de santé, et recherchée dans le cadre des différentes consultations obligatoires effectuées dès l'adolescence, et lors des consultations longues de santé sexuelle accessibles à tous gratuitement jusqu'à 25 ans.

Diagnostiquer le plus tôt possible, dès l'adolescence, c'est le moyen le plus sûr de construire des parcours de soins pertinents, et je sais que je peux compter sur Adrien Taquet pour mener ce travail de sensibilisation, auprès des plus jeunes, auprès des professionnels qui les côtoient, mais aussi, au moment du projet parental, pour permettre aux sages-femmes de mieux prendre en charge la maladie.

Enfin, et c'est un sujet essentiel, les dispositifs permettant la prise en charge financière des soins relatifs à l'endométriose seront améliorés et évalués.

Certaines formes d'endométriose sont aujourd'hui reconnues comme des affections de longue durée, au titre du dispositif ALD 31.

Or, et c'est un cas typique de non-recours aux droits, il n'est pas assez utilisé par les Françaises qui y sont éligibles, à la fois parce que son fonctionnement n'est pas harmonisé sur l'ensemble du territoire, et parce qu'il est trop mal connu.

C'est pourquoi les critères d'attribution de l'ALD 31 seront unifiés entre les caisses primaires d'assurance maladie, et des actions de communication seront menées pour informer les Françaises atteintes d'endométriose sur leurs droits.

Parce que oui, et c'est tout l'enjeu du troisième axe de notre stratégie, la communication est essentielle, il faut bien nommer les choses, il faut les décrire, il faut les regarder en face.

J'ai parlé de tabou il y a quelques instants, et je crois que notre société est suffisamment mature et adulte pour parler d'endométriose sans gêne et à l'heure où la parole se libère sur tant de sujets trop longtemps étouffés, à l'heure où l'égalité femmes-hommes est enfin une exigence concrète, Elisabeth Moreno y reviendra, nous pouvons collectivement mener ce combat.

Cette communication, s'adresse à la société tout entière, mais elle s'adresse également aux professionnels de santé et je pense en particulier aux infirmiers scolaires, médecins du travail, médecins du sport, mais aussi aux directeurs des ressources humaines – qui seront sensibilisés à cette maladie, notamment grâce à l'intervention d'associations de patientes, à

la formation des personnels des écoles, des associations sportives et des entreprises. C'est tout le sens du « réflexe endométriose » que le président de la République a appelé de ses vœux. Pour traduire cette intention en actes, cette stratégie prévoit de nombreuses actions visant à former les professionnels, et à sensibiliser l'ensemble de la société à cette maladie.

Des campagnes de communication de grande ampleur verront le jour dans les prochaines semaines, et dans les prochains mois, pour faire connaître cette maladie à toutes les Françaises et à tous les Français, de tous les milieux et de toutes les générations.

Ainsi, des actions de sensibilisation seront menées chaque année au mois de mars, au cours de la Semaine européenne de prévention et d'information sur l'endométriose.

Les outils numériques d'information des patientes auront un rôle-clef à jouer dans ce but. Je n'ai pas parlé une seule fois du covid depuis le début de mon intervention (ça fait du bien parfois), mais comment ne pas voir que la santé numérique a progressé comme jamais ces derniers mois ? Comment ne pas penser que le numérique est une chance dans la lutte contre cette maladie ?

Par exemple, et c'est une très bonne chose, le site Santé.fr référencera tous les professionnels en mesure de prendre en charge les patientes atteintes d'endométriose. Dans une logique de démocratie sanitaire, encore une fois, les patientes expertes verront leur rôle renforcé dans l'information sur l'endométriose : elles interviendront dans les universités dans les formations diplômantes sur l'endométriose, et seront associées étroitement aux différentes instances de concertation régionales et à la création des filières territoriales spécialisées dans l'endométriose.

Mesdames, messieurs,

Je vais maintenant laisser la parole à mes collègues du Gouvernement, que je remercie une fois encore de leur présence, et je me félicite que nous soyons toutes et tous mobilisés sur ce sujet qui est un sujet de santé publique, un sujet d'égalité, un vrai sujet d'intérêt général.

Un immense merci à Chrysoula Zacharopoulou pour son travail acharné, pour sa détermination, son sens de l'écoute et sa force qui déplace des montagnes.

Un très grand merci également aux pilotes du rapport qui a été remis au président de la République. Les mesures de cette stratégie en sont issues dans une immense majorité. Cette stratégie est interministérielle parce que le sujet de l'endométriose concerne tout le monde, les chercheurs évidemment, la communauté scientifique et médicale, la communauté éducative le monde du travail et la société tout entière

Je vous remercie.

Rapport de proposition d'une stratégie nationale contre  
l'endométriose (2022 - 2025)

**Dr Chrysoula ZACHAROPOULOU**  
**Députée européenne et gynécologue**

**Préface du Dr Chrysoula Zacharopoulou**

Le combat contre l'endométriose part de très loin. Il y a encore quelques années, en France, la maladie était quasiment inconnue du grand public. La plupart des femmes considéraient que les règles douloureuses étaient normales. L'endométriose n'était que le sujet des femmes qui en souffraient et de quelques spécialistes parmi les professionnels de santé. Une grande majorité de femmes atteintes de cette maladie restait non diagnostiquée.

Au cours de mes études de médecine, j'ai choisi de me spécialiser dans cette pathologie peu connue. En tant que gynécologue, j'ai pu partager des moments d'écoute et de dialogue intimes avec de nombreuses patientes qui m'ont confié leurs souffrances, leurs combats quotidiens évoquant le regard de leur proches, de leur mari, de leurs collègues, leur difficulté à concevoir un enfant. En tant que chirurgienne, j'ai moi-même souffert de la difficulté de traiter une maladie aussi complexe, avec des opérations parfois très délicates pour les formes avancées de la maladie, associées à un risque important de complications.

Je me suis souvent interrogée sur les raisons de la méconnaissance de cette maladie, pourtant si fréquente, par grand public et une large frange des professionnels de santé. La réponse m'est apparue en lisant un texte de la féministe Gloria Steinem qui posait la question : « A quoi ressemblerait le monde si les hommes avaient des règles ? » Et là, j'ai compris ! Les règles restent un tabou dans toutes les sociétés, et les patientes atteintes d'endométriose, maladie liée au règne, en payent le prix fort ! Cette pathologie féminine est victime des stéréotypes, des clichés autour d'un processus naturel : les menstruations.

J'ai donc voulu agir pour faire sortir l'endométriose de l'ombre. En 2016, avec le soutien des associations, d'artistes et de personnalités publiques engagées, de mécènes et des pouvoirs publics, nous avons lancé la première campagne nationale avec le slogan « les règles c'est naturel, pas la douleur ». La parole s'est libérée : les femmes ont commencé enfin à parler ouvertement de leurs règles douloureuses mais aussi de l'impact de cette maladie sur toutes les facettes de leur vie. Les médias se sont emparés à leur tour du sujet. Mais ce n'était pas suffisant. Les femmes atteintes veulent aussi et avant tout, être mieux informées, mieux diagnostiquées, mieux soignées, en un mot être **reconnues et accompagnées** par la société toute entière.

L'annonce de la première stratégie nationale de lutte contre l'endométriose a été accueillie avec beaucoup d'espoir. Être chargée de l'élaboration de cette stratégie par le Ministre des Solidarités et de la Santé Olivier Véran est un grand honneur mais aussi une grande

responsabilité.

Pour rédiger cette stratégie, la mobilisation de l'ensemble des acteurs de la lutte contre l'endométriose était indispensable. Les associations de patientes, les professionnels de santé de plusieurs spécialités, les chercheurs, les institutions à l'échelon national et régional, ont été mobilisés pour que cette stratégie soit la plus complète et ambitieuse possible. Leur expertise et le riche travail d'auditions qu'ils ont mené sur l'ensemble du territoire français, et au-delà, ont permis de donner naissance à un texte ambitieux, innovant et holistique. Je tiens à leur adresser mes plus sincères remerciements pour leur engagement sans faille et leurs contributions précieuses.

Parmi les propositions principales de cette stratégie figurent la nécessité de garantir une prise en charge globale, personnalisée et équitable sur tout le territoire, le renforcement de la formation des professionnels de santé, la nécessité d'investir sur la recherche pour faire progresser la connaissance de la maladie. Mais ce n'est pas tout : la prise en compte de toutes les dimensions de la maladie, ses conséquences sur la vie scolaire, la vie professionnelle, la vie sportive, la vie sexuelle et la fertilité font de cette stratégie un **modèle unique en Europe et au monde**. Notre objectif est d'améliorer la qualité de vie des patientes, et de mieux les accompagner pour leur permettre de s'épanouir pleinement tout au long de leur vie.

Grâce à l'engagement et la volonté du Président de la République, Emmanuel Macron, la France devient l'un des premiers pays à faire de l'endométriose un véritable sujet de santé publique. **Avec cette première stratégie nationale, une nouvelle page s'ouvre pour la santé et la vie de millions de femmes dans notre pays.**

## Table des matières

Rapport de proposition d'une stratégie nationale contre l'endométriose (2022 – 2025).....	1
Dr Chrysoula ZACHAROPOULOU .....	1
Table des matières .....	4
I. Qu'est-ce que l'endométriose ? .....	5
II. L'endométriose : maladie sociale et enjeu de santé publique .....	7
III. Une stratégie nationale organisée pour répondre aux besoins dans la durée.....	8
A. Une priorité gouvernementale.....	8
B. Une stratégie inspirée et élaborée avec les acteurs de terrain.....	8
C. Tableau de synthèse des 12 objectifs prioritaires.....	11
IV. Les 5 Axes de la stratégie et les actions interministérielles.....	12
A. Axe 1 : Informer, communiquer, sensibiliser .....	12
B. Axe 2 : Renforcer la formation des professionnels .....	15
C. Axe 3 : Mieux détecter la maladie .....	17
D. Axe 4 : Garantir une prise en charge globale et personnalisée sur tout le territoire.....	19
E. Axe 5 : Promouvoir la recherche et l'innovation .....	22
F. Établir une feuille de route d'actions interministérielles.....	25
V. Mettre en œuvre la stratégie.....	28

A.	Une structure centrale de pilotage.....	28
B.	Une entité en charge de la recherche : la « Station E » .....	30
C.	Une organisation territoriale.....	30
	Lettre de mission .....	32
	Remerciements	34
	Table des sigles et abréviations .....	39

## I. Qu'est-ce que l'endométriose ?

L'endométriose est une maladie gynécologique chronique de la femme en âge de procréer. Elle se caractérise par la présence d'endomètre en dehors de la cavité utérine. L'endomètre constitue la muqueuse utérine, c'est-à-dire la couche la plus interne de l'utérus. Au terme du cycle menstruel, une grande partie de l'endomètre est éliminée, constituant ainsi les règles ou menstruations.

Dans le cas de l'endométriose, ce tissu situé en dehors de la cavité utérine, réagit également en fonction des variations hormonales du cycle menstruel. Cela provoque aux endroits où il se trouve des saignements, des nodules ou kystes, ainsi que des réactions inflammatoires avec formation de tissu cicatriciel et d'adhérences entre les organes avoisinants. Ses causes sont encore très mal connues, multifactorielles, associant des facteurs directement liés aux menstruations à des facteurs génétiques et environnementaux.

### Les symptômes de l'endométriose / Comment se manifeste l'endométriose ?

L'endométriose est une maladie dont les manifestations cliniques varient fortement d'une personne à l'autre. Le symptôme cardinal de l'endométriose est la douleur. Celle-ci se retrouve chez 70 % des femmes atteintes. Ces douleurs apparaissent généralement à l'adolescence, et s'intensifient avec le temps.

- Les règles douloureuses ou dysménorrhées (75 à 90%) sont le principal et le plus précoce des symptômes douloureux. Elles sont parfois intenses et invalidantes empêchant de continuer les activités quotidiennes.
- Les douleurs peuvent aussi se retrouver pendant les rapports sexuels, il s'agit de dyspareunies (35 à 50%). Une multitude d'autres symptômes peuvent aussi faire suggérer une endométriose comme des troubles urinaires, digestifs ou neurologiques. Ces symptômes peuvent fortement altérer la qualité de vie.
- Environ 40 % des femmes atteintes ont des problèmes de fertilité et on estime qu'environ 50 % des femmes infertiles seraient porteuses d'endométriose.

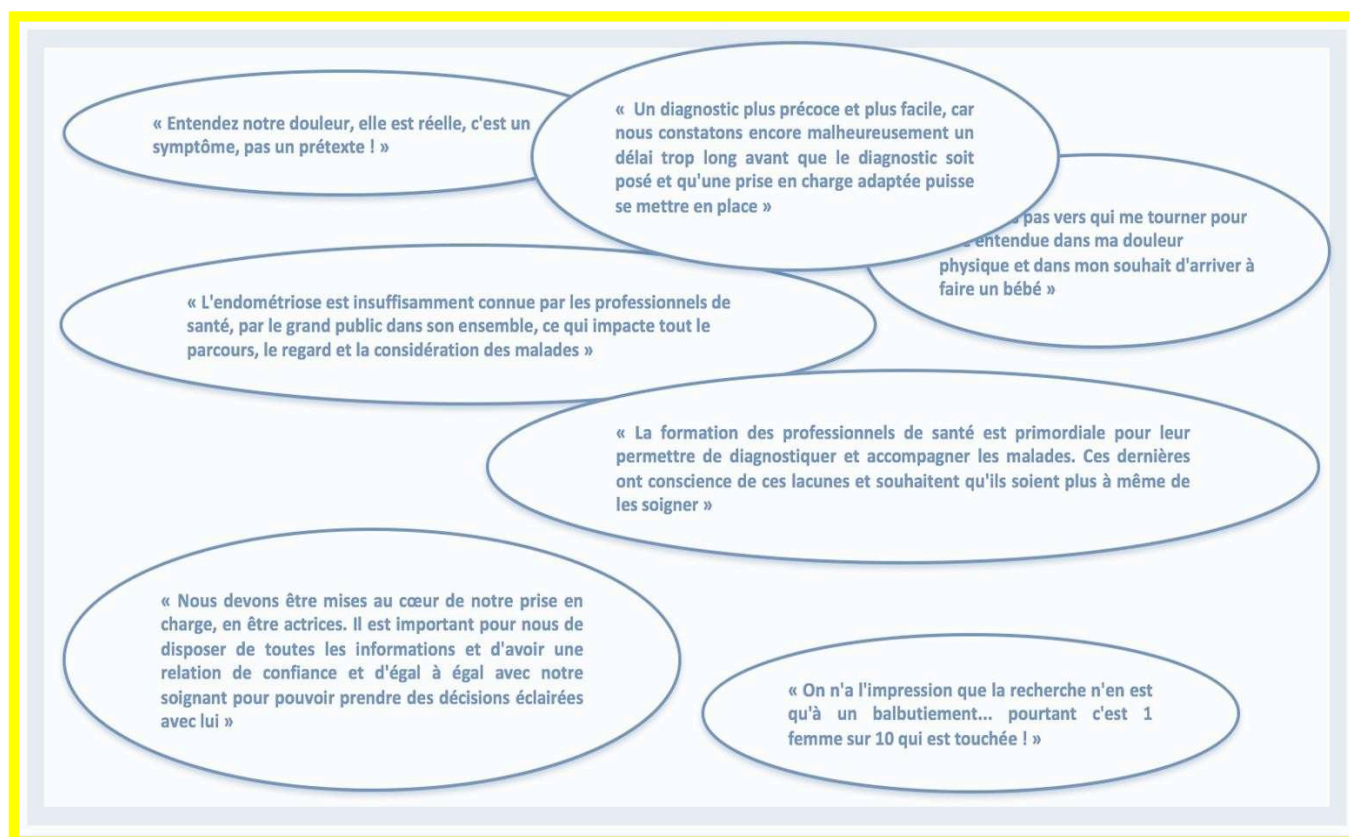
La présence de lésions d'endométriose n'est pas systématiquement responsable de symptômes cliniques comme des douleurs ou l'infertilité. Certaines femmes atteintes d'endométriose sont asymptomatiques, d'où un diagnostic souvent long et complexe.

Le diagnostic précoce reste donc difficile en raison de la faible spécificité des symptômes, la banalisation et le tabou autour des symptômes, la méconnaissance de la maladie par les soignants, les femmes elles-mêmes et le grand public. Cette situation induit

un retard diagnostique quasi-systématique, qui est en moyenne de 7 ans. Ce laps de temps est à l'origine d'une évolution silencieuse, et souvent irréversible, de la maladie.

Il n'existe à ce jour pas de traitement curatif pour guérir de l'endométriose. Les options thérapeutiques restent limitées et circonscrites à l'amoindrissement des douleurs, qui demeurent systématiquement : antalgiques et anti-inflammatoires, traitements hormonaux (comme la pilule contraceptive), résection chirurgicale ou/et aide médicale à la procréation (AMP).

## Parole aux femmes



## II. L'endométriose : maladie sociale et enjeu de santé publique

L'endométriose touche 180 millions de femmes à travers le monde. En France, malgré le manque de données quantitatives, on estime entre 1.5 et 2.5 millions le nombre de femmes en âge de procréer souffrant d'endométriose, soit une femme sur 10. Cause de douleurs souvent invalidantes et empêchant le cours normal des activités des femmes touchées, elle est également la première cause d'infertilité chez les femmes. Au-delà du coût de sa prise en charge médicale, son impact social et économique est considérable et largement sous-estimé.

- L'impact social de l'endométriose

L'endométrieose influence l'ensemble des domaines de la vie sociale des femmes qui en sont touchées. Cette affection chronique détériore la qualité de vie des femmes atteintes, en raison de la douleur intense, et parfois invalidante, de la fatigue, de la dépression, de l'anxiété et de l'infertilité qu'elle peut engendrer. Présentée dans tous les groupes ethniques et sociaux, son impact sur le bien-être physique, mental et social des femmes atteintes se traduit par des absences à l'école, par l'absentéisme au travail et la difficulté à s'épanouir professionnellement. Cela peut provoquer jusqu'à la perte d'emploi, ainsi que l'interruption ou l'évitement des rapports sexuels, affectant la santé sexuelle des personnes touchées et/ou de leurs partenaires.

#### · L'impact économique de l'endométrieose

Le nombre de femmes touchées et l'importance des conséquences médicales et sociales font aussi de l'endométrieose un sujet à portée économique. Avant la prise en charge de la maladie elle-même, il faut considérer les coûts liés au retard diagnostique de 6 à 10 ans. Il y a ensuite *les coûts directs* liés à la prise en charge de la maladie diagnostiquée : traitements antalgiques, œstro-progestatifs, interventions chirurgicales, prise en charge de l'infertilité. Enfin, il y a *les coûts indirects*, encore imparfaitement évalués mais certainement sous-estimés, liés aux répercussions de la douleur chronique sur l'individu, dans sa vie quotidienne et dans sa vie professionnelle.

Le coût annuel de l'endométrieose atteint 22 milliards de dollars en 2002 aux États-Unis. Pour le même pays, une étude a montré que les frais médicaux des femmes atteintes d'endométrieose sont supérieurs de 63% à la moyenne des frais des autres femmes. Ces coûts sont nettement plus élevés que ceux liés à la maladie de Crohn ou aux migraines. En Europe, le coût de la perte de productivité dû aux arrêts maladie liés à l'endométrieose a été estimé à 30 milliards d'euros par an. Selon une autre étude, on estime à plus de 11 heures par semaine le temps perdu, au niveau national, pour absentéisme ou efficacité réduite liée à l'endométrieose. En France, l'endométrieose coûterait 9,5 milliards d'euros par an (coûts directs médicaux + coûts indirects de perte de productivité).

En 2016, en France, une campagne nationale soutenue par 3 ministères, celui de la santé, de l'éducation nationale et des droits des femmes a été lancée avec le slogan « *Les règles c'est naturel, pas la douleur* ». Initiée par l'association « Info Endométrieose » et soutenue par toutes les autres associations ainsi que par le secteur privé, cette campagne a contribué à faire sortir l'endométrieose de l'ombre, à travers une large couverture médiatique, mais a également permis d'initier un changement du regard porté sur cette maladie et de révéler le tabou toujours prégnant concernant les règles et les maladies féminines. Toutefois, beaucoup de travail reste encore à faire.

Compte tenu de ces problématiques à portée sanitaire, sociale et sociétale, la présente stratégie a pour objectif une prise en charge holistique de toutes les femmes atteintes d'endométrieose, de l'adolescence à la ménopause.

Il est nécessaire de continuer à investir dans la sensibilisation du grand public, l'information et la formation des professionnels de santé, l'éducation des jeunes filles, assurer une meilleure prise en charge et, surtout, investir dans la recherche sur cette pathologie. En effet, une meilleure connaissance de la maladie par tous les acteurs, tant les femmes, les familles, les partenaires que les soignants, facilitera le diagnostic et conduira à une prise en charge plus précoce. Il en résultera une amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes et une meilleure participation à la vie sociale et économique qui profitera

### **III. Une stratégie nationale organisée pour répondre aux besoins dans la durée**

#### **A. Une priorité gouvernementale**

Le ministre des Solidarités et de la Santé, Monsieur Olivier Véran, a lancé en mars 2021 les travaux pour l'élaboration d'une stratégie nationale de lutte contre l'endométriose afin de « reconnaître pleinement les conséquences de l'endométriose » et que « les femmes qui en souffrent soient mieux accompagnées ».

L'objectif de cette stratégie, est de progresser rapidement sur la connaissance de la maladie, sa détection et son diagnostic, sa prise en charge, et faire avancer la recherche, cela afin d'améliorer la qualité de vie des personnes atteintes, ainsi que celle de leur entourage. En 2019, un premier jalon a été posé par la Ministre des Solidarités et de la Santé, Agnès Buzyn, sous la forme d'un plan pour renforcer la prise en charge de l'endométriose, mais sa mise en œuvre a cependant pris du retard en raison de la crise sanitaire du Covid-

19. Le Ministre des Solidarités et de la Santé, Olivier Véran, a relancé en mars 2021 les travaux pour l'élaboration d'une stratégie nationale de lutte contre l'endométriose.

Avec cette stratégie, le Ministère des Solidarités et de la Santé fait de l'endométriose une priorité. La stratégie met l'accent sur la nécessité d'une approche holistique et transversale de cette maladie sociétale, qui est un réel sujet de santé publique. Elle appelle tous les acteurs impliqués dans la prise en charge de l'endométriose à se mobiliser, à être innovants et créatifs et à utiliser tous les leviers pour faire avancer la lutte contre cette maladie. Elle définit enfin des actions concrètes, un calendrier et des modalités de suivi pour s'assurer de la bonne conduite de sa mise en œuvre dans le temps.

Olivier Véran a confié l'élaboration de cette stratégie à la députée européenne Chrysoula Zacharopoulou, gynécologue reconnue pour son engagement contre l'endométriose. Sa mission : prendre la lutte contre cette maladie à bras le corps et de la manière la plus complète possible.

#### **B. Une stratégie inspirée et élaborée avec les acteurs de terrain**

Pour être pleinement en lien avec le terrain et les besoins, la députée européenne Chrysoula Zacharopoulou a associé l'ensemble des acteurs-clés - associations de patientes, professionnels de santé et chercheurs - aux travaux d'élaboration de la stratégie nationale contre l'endométriose. Pour ce faire, elle a constitué cinq groupes de travail représentatifs de ces parties prenantes et organisés comme suit :

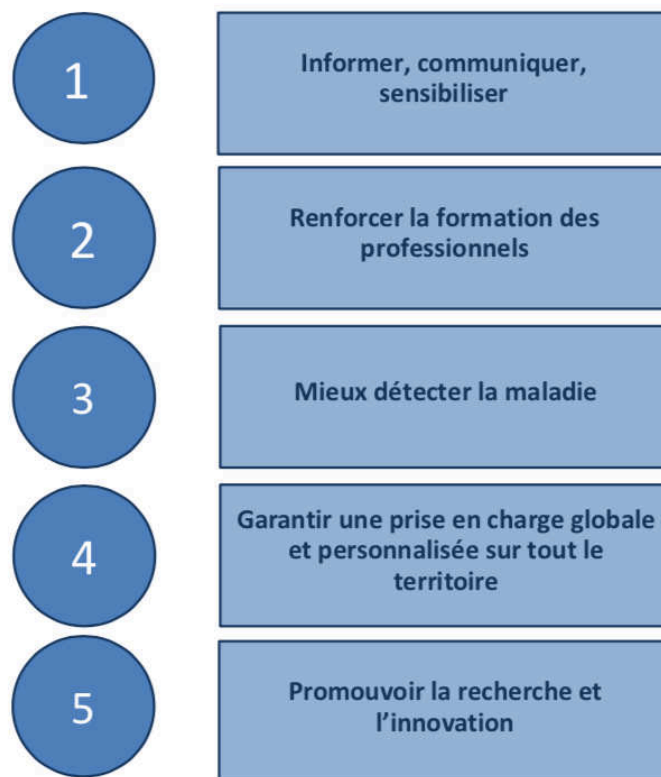
:



- Groupe de travail n°1: Informer, communiquer, sensibiliser
- Groupe de travail n°2 : Formation des professionnels de santé
- Groupe de travail n°3 : Détection et diagnostic
- Groupe de travail n°4: Parcours personnalisé et global
- Groupe de travail n°5: Recherche, innovation, épidémiologie

Les groupes ont exploré en détail et de manière concertée ces cinq modalités d'actions prioritaires. En outre, ils ont auditionné de nombreux acteurs présents sur l'ensemble du territoire français, en Europe et dans le monde, afin d'identifier les problématiques de santé nationales, régionales et locales. Ces auditions ont également inclus le secteur privé et le monde du travail, le monde scolaire et universitaire, les secteurs associatif et sportif. D'autres ministères ont également été consultés afin d'assurer un portage interministériel de cette stratégie : le ministère de l'Éducation nationale, de la Jeunesse et des Sports, celui de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, celui du Travail, de l'Emploi et de l'Insertion, et celui de l'Égalité entre les femmes et les hommes, de la Diversité et de l'Égalité des chances.

Les résultats de ces travaux de consultation et de réflexion ont permis de bâtir les orientations de la stratégie. Suivant les 5 axes prioritaires retenus, celle-ci se décline en 18 objectifs, 50 mesures et 152 propositions d'actions concrètes. Ces mesures seront ensuite déclinées en un plan d'actions pour la période 2022 – 2025. Cette stratégie, puis sa déclinaison, permettront d'améliorer concrètement et rapidement la vie des personnes atteintes d'endométriose en France.



## C. Tableau de synthèse des 12 objectifs prioritaires

<b>Axe 1 : Informer, communiquer, sensibiliser</b>			
<i>N°</i>	<i>Objectif</i>	<i>N°</i>	<i>Mesures</i>
1	Installer une communication institutionnelle.	1.1	Installation de la stratégie par le Ministère des Solidarités et de la Santé.
		1.2	Réaliser le plan d'actions national et les feuilles de route pour chaque ministère.
2	Communiquer vers le grand public.	2.1	Sensibiliser l'ensemble de la société.
<b>Axe 2 : Renforcer la formation des professionnels</b>			
3	Renforcer la formation initiale et continue des professionnels de santé.	4.1	Identifier et prioriser l'endométriose dans les programmes de formation.
		5.1	Développer la formation continue.
4	Sensibiliser et former à l'endométriose les autres professionnels au contact.	6.1	Sensibiliser les enseignants, animateurs, éducateurs et travailleurs sociaux.
<b>Axe 3 : Mieux détecter la maladie</b>			
5	Améliorer la prévention primaire et secondaire.	7.2	Améliorer la prévention et la prise en charge des dysménorrhées sévères au niveau des soins primaires.
6	Améliorer la fiabilité des examens d'imagerie diagnostique de référence.	8.1	Améliorer la performance des radiologues.
<b>Axe 4 : Garantir une prise en charge globale et personnalisée sur tout le territoire</b>			
7	Renforcer l'organisation du parcours de soin.	10.1	Créer des filières territoriales dédiées à la prise en charge de l'endométriose.
		10.2	Établir un parcours personnalisé de soins (PPS) spécifique à la prise en charge de l'endométriose.
8	Garantir l'équité territoriale dans l'accès aux soins.	11.1	Harmoniser l'accès à l'ALD31.
		11.3	Élargir le rôle des sages-femmes dans la prise en charge de l'endométriose.
9	Prise en charge de la douleur chronique.	12.1	Mettre en place des consultations antidouleur spécifiques de l'endométriose.
		12.2	Intégrer les soins de support.
<b>Axe 5 : Promouvoir la recherche et l'innovation</b>			
10	Structurer et développer une recherche française dynamique sur l'endométriose.	13.2	Élaborer une stratégie nationale de recherche.
		13.3	Faciliter et structurer le financement des projets sur l'endométriose.
11	Développer les connaissances épidémiologiques sur l'endométriose.	14.2	Lancer une grande étude épidémiologique nationale sur l'endométriose à partir des établissements et structures de recherche existants.
12	Promouvoir l'innovation sur l'endométriose.	15.3	Au sein de la Station E, mettre en place un incubateur de projets.

## **IV. Les 5 Axes de la stratégie et les actions interministérielles**

### **A. Axe 1 : Informer, communiquer, sensibiliser**

L'endométriose a des effets importants sur le rapport au corps, la construction et l'estime de soi, la fertilité, la vie de couple, les liens familiaux, les relations professionnelles et sociales, la vie scolaire, la vie quotidienne et les activités sportives.

Il faut donc aborder le sujet de l'endométriose par une approche large qui, seule, permet d'en cerner les multiples aspects et permettra une prise de conscience de l'ensemble de la société.

Informar les patientes, les accompagner, sensibiliser leur entourage et, plus largement, mener une communication adaptée, scientifiquement approuvée et non anxiogène sur l'endométriose est le meilleur moyen de réduire le risque d'errance diagnostique. Il faut pour cela agir sur l'ensemble du périmètre de vie des personnes atteintes : le cercle familial, le milieu professionnel, les études, les activités sportives. Cette prise en charge de qualité doit être la même pour toutes les femmes. Les situations spécifiques (précarité, handicap), facteurs d'obstacles et de difficultés supplémentaires, nécessitent par ailleurs une attention particulière et des actions garantissant l'égalité devant la prise en charge de l'endométriose.

Le dispositif d'information et de communication sera donc construit autour de trois axes : la mobilisation des institutions et des partenaires, la communication vers le grand public et la communication vers les patientes et leur entourage.

Les objectifs-clefs sont de :

- Développer une communication fiable et accessible sur la pathologie.
- Sensibiliser, de manière coordonnée, tous les professionnels amenés à interagir avec des personnes atteintes d'endométriose.
- Informer et sensibiliser les personnes atteintes et leur entourage afin de réduire le risque d'errance médicale et améliorer leur qualité de vie personnelle et professionnelle indépendamment du niveau d'éducation, du milieu socio-professionnel, de l'environnement de vie et de la présence d'un handicap physique, sensoriel, cognitif ou psychique.
- Faire gagner l'endométriose en notoriété ainsi qu'en visibilité. A ce titre, chaque année et régulièrement, au fil des mois, des campagnes de communication grand public seront développées surtout les canaux de diffusions : médias de masse, médias digitaux, médias tactiques.

Objectif 1		Installer une communication institutionnelle
	Mesures	Actions
1.1	Installation de la stratégie par le MSS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Présentation au niveau interministériel</li> <li>• Renforcer la coordination interministérielle par désignation d'un correspondant interministériel (CIM) pour chacun des ministères</li> <li>• Installer une Structure de Pilotage de la Stratégie de lutte contre l'Endométriose (SPSE)</li> </ul>
1.2	Réaliser le plan d'actions national et les feuilles de route pour chaque ministère	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MEN : sensibiliser à l'endométriose dans les programmes scolaires, universitaires et sur le site Eduscol et le SPIS au sein du site Sante.fr</li> <li>• MJS : organiser la prise en compte de la santé des personnes atteintes dans le sport et la jeunesse</li> <li>• MT : sensibiliser les employeurs, les gestionnaires RH et promouvoir des mesures et des outils pour améliorer la santé au travail des femmes atteintes</li> <li>• MDF : communiquer de l'information via les Espace de Vie Affective Relationnelle et Sexuelle (EVARS) et d'autres relais</li> <li>• Créer des outils de communication pour mettre en lumière la dimension sociale de l'endométriose (vidéo, réseaux sociaux, affichage etc.)</li> </ul>
1.3	Relayer la campagne au niveau territorial	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diffuser la stratégie nationale et les supports de communication auprès des acteurs de terrain partenaires des ministères</li> <li>• Mobiliser les relais territoriaux disponibles dans le domaine de la prévention et de l'éducation à la santé pour qu'ils travaillent avec les associations des patientes</li> <li>• Adapter les messages aux différents milieux professionnels : 1/Information des professionnels de la santé 2/ Sensibiliser les enseignants, animateurs, éducateurs, travailleurs sociaux, médecins du travail, gestionnaires RH</li> <li>• Garantir la mise à disposition de formats accessibles aux personnes ayant des besoins spécifiques (handicap, précaires, allophones, etc.)</li> </ul>

Objectif 2		Communiquer vers le grand public
	Mesures	Actions
2.1	Sensibiliser l'ensemble de la société	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Création d'un message de communication à portée sociétale qui se déclinera selon les profils</li> <li>• Créer un symbole physique du combat contre l'endométriose</li> <li>• Réaliser des campagnes de communication communautaire, générationnelles, multicanal, intégrant des outils de mesure d'audience afin d'évaluer l'impact des campagnes. Faire connaître au grand public « la semaine européenne de prévention et d'information de l'endométriose » chaque année au mois de mars</li> <li>• Prises de parole par les associations des patientes et des personnalités-ambassadeurs de la pathologie, ciblées vers les milieux scolaires et universitaires, du monde professionnel, du sport, des milieux précaires etc.</li> </ul>

Objectif 3	Communiquer vers les patientes et leur entourage	
	<i>Mesures</i>	<i>Actions</i>
3.1	Mener des actions d'information auprès des femmes et leur proches	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mettre à disposition des fiches, des dossiers d'informations fiables, gratuits via les sites des associations, sante.fr, Inserm etc.</li> <li>• Sensibiliser lors des consultations de prévention et d'éducation à la santé de la femme à différents moments de la vie, par exemple, consultation des filles 12-14 ans</li> <li>• Présenter des parcours de vie des patientes atteintes illustrant les différentes étapes et points de rupture des parcours</li> <li>• Renforcer l'information des femmes sur leurs droits notamment la reconnaissance via le dispositif ALD31</li> <li>• Sensibiliser sur l'impact personnel, intime, scolaire et professionnel de la maladie</li> <li>• Appuyer le financement de programmes d'éducation thérapeutiques et renforcer le volet universitaire en lien avec les sciences de l'éducation, santé publique et éducation à la santé</li> <li>• Organiser des « <i>groupes de parole</i> » en ville et au sein des hôpitaux en lien avec les associations de patientes, favoriser la présence des proches</li> </ul>
3.2	Faire connaître les services numériques dédiés à l'endométriose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réunir un comité d'experts composé des professionnels de santé, des chercheurs, des experts du monde numérique et des patientes pour créer un référentiel technique dans le respect de la feuille de route du numérique en santé</li> <li>• Identifier et référencer au sein de « Mon Espace Santé » les services et applications qui satisfont les critères</li> </ul>
3.3	Créer un annuaire des professionnels spécialistes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Faciliter l'accès aux professionnels formés, par la publication de leur labélisation sur l'outil annuaire de Santé.fr et autres sites</li> <li>• Diffuser les coordonnées des structures de la prise en charge au niveau territorial</li> </ul>
3.4	Développer le rôle des patientes expertes.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Appuyer la création de formations diplômantes dans chaque région en lien avec les universités et les associations</li> <li>• Promouvoir la participation des patientes expertes dans les instances de concertations régionales</li> </ul>

## B. Axe 2 : Renforcer la formation des professionnels

La formation des professionnels de santé constitue un des piliers majeurs de cette stratégie. Elle permettra de raccourcir le délai diagnostique et de réduire l'impact et la gravité de l'endométriose à travers une prise en charge globale et adaptée.

Diagnostiquer plus rapidement l'endométriose passe par la mise en place non seulement d'un enseignement de qualité aux professionnels de santé médicaux et paramédicaux en formation initiale, mais aussi par des formations adaptées aux professionnels déjà en activité. Il faudra également toucher les autres professionnels, hors du champ de la santé, qui sont les plus fréquemment au contact des femmes et de leur environnement (personnel scolaire, éducateurs, travailleurs sociaux, etc.).

Ainsi, l'intégration de modules spécifiques « endométriose » au meilleur moment de la formation initiale de chaque spécialité médicale ou des différentes professions de santé constitue un enjeu majeur, même si son impact ne se ressentira qu'à long terme. Pour les professionnels déjà en activité, ces formations pourront s'appuyer sur les critères exigés en formation professionnelle continue. Les publics ciblés sont principalement les suivants :

- **Les professionnels de santé médicale** : médecins généralistes, gynécologues obstétriciens et chirurgiens gynécologues, gynécologues médicaux, médecins de la reproduction, sages-femmes, radiologues, chirurgiens digestifs, urologues, gastro-entérologues, chirurgiens thoraciques, anesthésistes réanimateurs, algologues, urgentistes, pédiatres, médecins du travail, médecins conseil de la sécurité sociale, médecins scolaires, pharmaciens, etc.
  - **Les professionnels de santé paramédicaux** : infirmières scolaires, infirmières diplômées d'État (IDE), préparateurs en pharmacie, masseurs kinésithérapeutes, etc.
- Les autres professions** : psychologues, ostéopathes, sexologues, naturopathes, assistantes sociales, enseignants, animateurs et éducateurs sportifs, etc.

Objectif 4	Formation initiale des professionnels de santé	
	Mesures	Actions
4.1	Identifier et prioriser l'endométriose dans les programmes de formation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réviser les maquettes de formation initiales</li> <li>• Mettre en place un séminaire endométriose complet pendant le DES</li> <li>• Ajouter dans la base « e-learning » des modules sur l'endométriose</li> <li>• Favoriser les stages cliniques dans les centres multidisciplinaires</li> </ul>

Objectif 5	Formation continue des professionnels de santé	
	Mesures	Actions
5.1	Développer la formation continue	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Encourager l'inscription au MOOC endométriose (cf. <a href="https://pns-mooc.com/fr/mooc/19/presentation">https://pns-mooc.com/fr/mooc/19/presentation</a>)</li> <li>• Promouvoir l'accessibilité aux « DU ou DIU endométriose » ainsi que leur reconnaissance</li> <li>• Inciter à la participation aux RCP endométriose</li> <li>• Inscrire l'endométriose parmi les priorités stratégiques du DPC des professions de santé</li> <li>• Promouvoir la création des journées de formation professionnelle continue (FPC)</li> <li>• Au sein des filières, mettre en place un programme de <i>mentorat</i> qui s'appuiera sur des compétences régionales ou inter régionales pour diffuser les bonnes pratiques en endométriose vers les professionnels de premiers recours</li> <li>• Organiser, en lien avec la Station E, le déploiement de la formation continue des professionnels de santé au sein des filières territoriales</li> </ul>

Objectif 6		
Sensibiliser à l'endométriose les autres professionnels au contact		
	Mesures	Actions
6.1	Sensibiliser les enseignants, animateurs, éducateurs, travailleurs sociaux	<ul style="list-style-type: none"> <li>Proposer des ressources de formation continue validées aux organismes d'enseignement de ces professions</li> <li>Encourager l'intervention des associations de patientes dans les écoles, les entreprises, les associations sportives, etc.</li> </ul>
6.2	Promouvoir la formation des infirmières scolaires, médecins du travail, médecins du sport	

## C. Axe 3 : Mieux détecter la maladie

Le manque de spécificité des symptômes d'endométriose, comme les douleurs liées aux règles, rendent son diagnostic difficile, d'autant plus que cette présentation clinique a été longtemps banalisée, sous-évaluée par le corps médical et les patientes elles-mêmes.

Il en résulte un retard diagnostique majeur, évalué entre 5 et 10 ans, défavorisant les patientes dans leur prise en charge globale, et influençant directement leur qualité de vie et leurs chances de procréation. Nombre de patientes déclarent avoir dû consulter un médecin au moins cinq fois avant d'être diagnostiquées ou redirigées vers un centre spécialisé.

La sensibilisation du médecin traitant et des professionnels de premier recours est donc capitale pour lutter contre l'errance diagnostique et nécessite un renforcement de leur formation ainsi que des contacts avec les filières spécialisées dédiées à la prise en charge des femmes touchées par l'endométriose.

Les patientes, adolescentes et jeunes femmes pour la grande majorité, sont des utilisatrices privilégiées des outils numériques de leur génération, notamment des applications dédiées à la santé féminine. Elles les utilisent, y trouvant soutien et réassurance. Bien que le potentiel de ces outils soit majeur, leur valeur respective reste à démontrer scientifiquement, avec des interrogations sur la protection des données et les limites éthiques et sécuritaires de leur utilisation.

<b>Objectif 7 Améliorer la prévention primaire et secondaire</b>		
	<i>Mesures</i>	<i>Actions</i>
7.1	Améliorer la détection précoce au sein du milieu scolaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prévoir un dépistage des douleurs gynécologiques et/ou des troubles du cycle dans les consultations obligatoires tout au long de l'enfance</li> <li>• Renforcer les partenariats entre l'Éducation Nationale et les associations de patientes</li> <li>• Formation des infirmier(e)s scolaires sur la pathologie, l'orientation (vers les réseaux de soins) et la communication aux élèves et parents</li> <li>• Évaluer le besoin d'évolution de la législation afin que les infirmières scolaires puissent administrer des médicaments antidouleur sans ordonnance</li> </ul>
7.2	Améliorer la prévention et la prise en charge des dysménorrhées sévères au niveau des soins primaires (Médecins généralistes, Sages-femmes, gynécologues, pédiatres)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dépister les complications des dysménorrhées sévères : diffusion d'interrogatoire standardisé ou questionnaire spécifique dédié avec des critères de sévérité de la dysménorrhée</li> <li>• Réalisation d'un examen gynécologique, échographie de dépistage et adressage à un centre expert</li> <li>• Intégrer l'endométriose à la consultation longue santé sexuelle</li> </ul>
7.3	Améliorer le diagnostic de l'endométriose dans les centres d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Former des échographistes spécialisés en infertilité</li> <li>• Développer l'intelligence artificielle pour améliorer la détection clinique</li> <li>• Faciliter le recours à l'LR.M. dans le cadre de "l'infertilité inexpliquée"</li> <li>• Réaliser une étude au sein des populations de femmes suivies pour infertilité inexpliquée</li> </ul>

<b>Objectif 8 Améliorer la fiabilité des examens d'imagerie diagnostique de référence</b>		
	<i>Mesures</i>	<i>Actions</i>
8.1	Améliorer la performance des radiologues	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Définir des critères de qualité des RCP</li> <li>• Mettre en place des RCP "radio cliniques" à visée diagnostique destinées à améliorer la qualité de l'imagerie</li> <li>• Identifier et labelliser des centres experts en imagerie, en lien avec les centres de références</li> <li>• Réaliser un maillage territorial de RCP incluant des centres privés (RCP niveau diagnostic (type 1), et RCP régionales des centres expert (type 2))</li> <li>• Financer l'organisation et la coordination des RCP</li> </ul>
8.2	Mettre à jour les recommandations de bonnes pratiques en imagerie.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Standardiser l'examen échographique de seconde ligne et définir des critères de qualité, via comité technique composé de gynécologues et radiologues désignés par leurs sociétés savantes</li> <li>• Hiérarchiser les examens d'imagerie et veiller à la diffusion avec mise à jour des recommandations de bonnes pratiques de la HAS</li> <li>• Préciser les indications de l'IRM à visée diagnostique pour les adolescentes douloureuses</li> </ul>
8.3	Favoriser le développement et la mise en œuvre de méthodes de diagnostic fiables et peu invasives.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Encourager le développement d'outils numériques et encadrer leur usage</li> <li>• Sécuriser le recueil des données</li> <li>• Définir les normes, évaluer scientifiquement les applications numériques à visée diagnostique</li> <li>• Encourager la recherche à visée diagnostique</li> </ul>



Objectif 9	Améliorer la connaissance de l'histoire naturelle de la maladie pour mieux la diagnostiquer	
	Mesures	Actions
9.1	Établir une cohorte de suivi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Observation d'une cohorte de jeunes femmes volontaires pour étudier l'histoire naturelle de la maladie</li> <li>• Approche médicale multidisciplinaire</li> <li>• Suivi longitudinal par questionnaire de symptômes, imagerie et collection biologiques à 15, 20 et 25 ans</li> </ul>
9.2	Établir un programme de recherche centré sur le diagnostic des adolescentes.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Susciter des essais cliniques randomisés en population générale des femmes jeunes adultes avec intervention complexe</li> <li>• Validation préalable des composantes de l'intervention complexe (algorithme, séquence et biomarqueurs)</li> </ul>

## D. Axe 4 : Garantir une prise en charge globale et personnalisée surtout le territoire

La nécessaire prise en charge organisée, complète et personnalisée de la maladie a pris forme au cours de la dernière décennie grâce à l'action conjointe des médecins et des associations des patientes.

Le déploiement de filières territoriales dans les régions permettra de répondre à cette nécessité en offrant une prise en charge globale, continue, de qualité, dans toute la France. Cette organisation respectera les recommandations de la HAS et utilisera les possibilités offertes par la loi du 24 juillet 2019 sur l'organisation et la transformation du système de santé.

La filière définit un cadre structuré de prise en charge pour les patientes, les professionnels de santé et les paramédicaux. Ces filières rassemblent et organisent l'action de tous les acteurs de santé d'un territoire impliqués dans la prise en charge de l'endométriose. Elle intègre également l'ensemble des professionnels du premier recours dont elle doit assurer l'information et la formation complémentaire. Elle organise le diagnostic, les consultations d'annonce, les parcours personnalisés de soins, la prise en charge médicale et/ou chirurgicale, l'accès à la PMA ou la conservation des ovocytes, l'accompagnement ainsi que les réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP). Les cas les plus complexes devront être orientés vers les centres pluridisciplinaires et chirurgicaux de référence. Ces centres de référence participent à :

- L'organisation de la filière de soins
- La formation des professionnels
- La prise en charge des formes complexes
- La co-réalisation des missions universitaires comme des activités de recherche.

Le parcours personnalisé de soin (PPS) commence par une consultation dite « d'annonce » qui permettra d'expliquer la pathologie, ses évolutions et conséquences possibles, les différentes options thérapeutiques et établir une feuille de route personnalisée. Cela permettra également de rassurer et de créer le lien entre médecin et patiente, nécessaire à un accompagnement qui se déroule souvent sur un long terme.

C'est une véritable feuille de route adaptée aux symptômes et à l'évolution de la

maladie de chaque patiente. Elle comporte le programme thérapeutique (traitements médicaux, traitements chirurgicaux, prise en charge de la fertilité, prise en charge de la douleur et soins de support). Elle est partagée par tous les professionnels de santé concourant aux soins de la patiente, et le médecin traitant est toujours tenu informé de l'évolution du traitement de sa patiente.

Enfin, dans chaque région, une attention particulière sera apportée à la prise en charge de la douleur. A ce titre, les filières devront proposer, organiser et animer des réseaux de prise en charge des douleurs pelviennes de la femme.

Objectif 10	Organiser le parcours de soins	
	<i>Mesures</i>	<i>Actions</i>
10.1	Création de filières territoriales dédiées à la prise en charge de l'endométriose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'ARS lance un appel à candidature pour créer une filière endométriose avec statut de Dispositif Spécifique Régional (DSR) permettant un financement FIR</li> <li>• Création d'un cahier des charges national qui fixera les points clefs (organisation de la filière, formation des professionnels de santé concernés, appui et organisation des RCP, information et sensibilisation, communication autour de la maladie) en s'adaptant aux contextes locaux</li> <li>• Organiser un suivi et une évaluation des filières prévues par le cahier des charges, en tout point du territoire et DOM TOM.</li> </ul>
10.2	Établir un parcours personnalisé de soins (PPS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Remise d'une « feuille de route » à toute personne atteinte d'endométriose, à l'issue de la première consultation ou après RCP en cas de « dossier complexe ».</li> <li>• Faire du médecin généraliste un référent dans le parcours de soin des patientes et organiser sa collaboration avec le médecin gynécologue de la patiente et/ou la sage-femme</li> </ul>
10.3	Identifier les centres de référence pluridisciplinaires prenant en charge l'endométriose complexe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Définir un cahier des charges national qui regroupe les recommandations de la HAS (notamment caractère pluridisciplinaire, statut associatif ou établissement, plateaux techniques, accessibilité, accompagnement des personnes)</li> <li>• La DGOS, par appel à projet suivant ce cahier des charges, sélectionne les centres en régions</li> </ul>

Objectif 11		
Garantir l'équité territoriale et l'accès aux soins		
	Mesures	Actions
11.1	Harmoniser l'accès à l'ALD31	<ul style="list-style-type: none"> <li>Unifier nationalement les critères d'attribution</li> <li>Former/ informer les médecins conseils de l'assurance maladie et les médecins traitants sur le dispositif</li> <li>Informer les malades et leur entourage sur les dispositifs d'aide</li> </ul>
11.2	Inscrire la prise en charge de l'endométriose dans les prochains PRS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cibler les populations et les départements dont la prise en charge est inégale grâce notamment au travail des associations de patientes et des observatoire régionaux de santé</li> <li>Accentuer les moyens pour les campagnes de sensibilisation et formation dans ces départements</li> </ul>
11.3	Élargir le rôle des sages-femmes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Améliorer leur formation au diagnostic et au suivi des femmes atteintes par la pathologie et reconnaître leur rôle de 1<sup>er</sup> recours dans la prise en charge</li> <li>Permettre aux sages-femmes formées, qui participent aux filières territoriales, de prescrire des antalgiques de palier 1 et/ou des IRM (suivant compétences ou protocoles de coopération)</li> </ul>
11.4	Équilibrer l'accès à l'IRM	<ul style="list-style-type: none"> <li>Garantir l'accès à l'IRM au sein des filières territoriales</li> </ul>

Objectif 12		
Prise en charge de la douleur chronique		
	Mesures	Actions
12.1	Consultations antidouleur spécifiques de l'endométriose	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les filières territoriales cartographient les consultations contre la douleur de la région et informent les professionnels et les partenaires</li> <li>Évaluer la cotation CCAM pour les consultations de la douleur liée à l'endométriose</li> </ul>
12.2	Soins de support	<ul style="list-style-type: none"> <li>Intégration des soins de support au sein des centres multidisciplinaires et des filières (ostéopathes, kiné, nutrition, ...)</li> </ul>
12.3	Projets d'Accueil Individualisé (PAI) en lien avec l'éducation nationale	<ul style="list-style-type: none"> <li>PAI pour les lycéennes et collégiennes</li> <li>Permettre l'adaptation de la vie scolaire, l'adaptation des activités physiques, l'administration d'antalgiques.</li> </ul>
12.4	Impliquer la médecine du travail	<ul style="list-style-type: none"> <li>Information et formation des professionnels de la santé au travail sur l'endométriose</li> <li>Renforcer le suivi par la médecine du travail notamment pour l'aménagement du poste de travail et des horaires.</li> <li>Intégrer la médecine du travail dans le parcours de soins et le PPS</li> </ul>
12.5	Utiliser les programmes d'éducation thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> <li>Développer les programmes d'éducation thérapeutique au sein des filières et avec les associations de patientes et notamment pour la prise en charge de la douleur.</li> </ul>

## E. Axe 5 : Promouvoir la recherche et l'innovation

La présente stratégie nationale se propose de structurer et faciliter la recherche sur l'endométriose en France. L'objectif est d'offrir des opportunités significatives de progrès, tant sur le court que sur le long-terme, tant pour la détection que pour la prise en charge.

La recherche sur l'endométriose menée jusqu'à présent en France est principalement clinique et doit se poursuivre. En revanche, la recherche fondamentale est bien plus limitée. Elle a jusqu'alors majoritairement concerné la recherche en épidémiologie, génétique et épigénétique, biologie et physiopathologie. Quelques projets ont récemment émergé en recherche sociologique. Une recherche de biomarqueurs de détection précoce est également

menée par quelques groupes hospitaliers et des industriels.

Cependant, la recherche fondamentale est cruciale pour améliorer nos connaissances sur les causes de la maladie, sa physiopathologie, son histoire naturelle et ses conséquences sur les patientes et pour permettre le développement de nouveaux traitements. Il est également essentiel d'investir dans l'innovation et le digital, afin d'utiliser les techniques et le savoir-faire de la MedTech au service de la recherche sur la maladie.

L'entité en charge du volet recherche de la stratégie nationale contre l'endométriose pourrait être désignée sous le nom de Station E. Elle poursuivra les trois objectifs ci-dessous :

- Structurer et développer une recherche française dynamique sur l'endométriose ;
- Développer les connaissances épidémiologiques sur l'endométriose ;
- Promouvoir l'innovation sur l'endométriose.

<b>Objectif 13</b>	<b>Structurer et développer une recherche française dynamique sur l'endométriose</b>	
	<i>Mesures</i>	<i>Actions</i>
<b>13.1</b>	Créer un réseau national de chercheurs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réaliser un inventaire dynamique des équipes travaillant sur l'endométriose en France</li> <li>• Organiser un colloque annuel pour favoriser mise en relations et échanges entre les équipes</li> <li>• Faciliter les collaborations nationales et internationales</li> </ul>
<b>13.2</b>	Élaborer une stratégie de recherche sur l'endométriose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Créer une structure de pilotage chargée de produire une Feuille de Route Scientifique (FRS) pluriannuelle et d'en suivre la mise en œuvre</li> <li>• Diffuser largement pour que les acteurs puissent s'aligner sur cette programmation qui servira de fondement aux futurs appels à projets</li> </ul>
<b>13.3</b>	Faciliter et structurer le financement des projets sur l'endométriose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réaliser une cartographie précise des financements disponibles pour la recherche sur l'endométriose</li> <li>• Mettre en place un appel à projets annuel dédié à l'INSERM</li> <li>• Faire apparaître l'endométriose dans le plan d'action de l'Agence Nationale pour la Recherche (ANR) pour stimuler le dépôt de projets</li> <li>• Prioriser un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) sur l'endométriose pour mieux flécher les projets</li> <li>• Créer et structurer un Fonds National contre l'Endométriose (FNE). Pour cela, mettre en place un fonds national dédié à l'endométriose afin de proposer des appels à projets ouverts à tous les domaines de recherche</li> </ul>

<b>Objectif 14 Développer les connaissances épidémiologiques sur l'endométriose</b>		
	<i>Mesures</i>	<i>Actions</i>
14.1	Observer la fréquence de l'endométriose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérenniser le projet de surveillance de l'endométriose à partir du SNDS piloté par Santé publique France</li> <li>• Valider et préciser l'algorithme d'identification des cas à partir du SNDS, qui permet de suivre la fréquence de l'endométriose prise en charge à l'hôpital</li> <li>• Étudier la création d'un registre épidémiologique de l'endométriose en mettant en place un groupe de travail composé d'épidémiologistes spécialistes des registres et de cliniciens experts de la maladie (gynécologues &amp; radiologues), puis éventuellement tester le dispositif dans une région pilote</li> </ul>
14.2	Lancer une grande étude épidémiologique nationale sur l'endométriose à partir des infrastructures de recherche existantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mobiliser et réunir les 6 grandes cohortes françaises existantes (chez l'adulte : Constances, E4N, Nutrinet-santé / chez l'adolescent : Elfe, Pelagie, Eden) autour de l'étude de l'endométriose</li> <li>• Mettre en place une collecte de données sur l'endométriose et ses symptômes par questionnaire dans ces 6 cohortes avec confirmation des cas</li> <li>• Utiliser ces données pour étudier les facteurs de risque environnementaux et génétiques de l'endométriose chez l'adulte et chez l'adolescente</li> <li>• Au sein de Constances, réaliser une étude d'imagerie auprès de 1000 femmes non atteintes afin d'estimer la fréquence et les déterminants de l'endométriose non diagnostiquée</li> <li>• Mener une étude de faisabilité d'un suivi par imagerie durant plusieurs années de jeunes femmes non atteintes. Elles proviendront d'un échantillon des cohortes Pelagie, EDEN et Constances. Cela permettrait de mieux connaître l'histoire naturelle de l'endométriose notamment les facteurs d'apparition.</li> <li>• Constituer et mettre à disposition de la communauté scientifique une bio-banque d'échantillons sanguins prélevés auprès de 5000 patientes participant à ComPaRe-Endométriose afin d'étudier l'hétérogénéité et la progression de la maladie</li> <li>• Créer pour les patientes un portail informant sur les protocoles d'études en cours et leur permettant de participer aux études cliniques, épidémiologiques, biologiques sociologiques, psychologiques en interface avec la cohorte ComPaRe-Endométriose</li> </ul>
14.3	Étudier les conséquences de l'endométriose chez les patientes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A partir des données des grandes cohortes françaises (Constances, E4N, Nutrinet-santé, Pelagie, Elfe, EDEN, ComPaRe-Endométriose), mener une étude de la qualité de vie et des trajectoires de soin des femmes atteintes d'endométriose</li> <li>• Sur cette même base, réaliser une étude des risques de santé à long-terme des femmes atteintes d'endométriose (infertilité, risque de cancer, maladies cardiovasculaires, maladies auto-immunes)</li> </ul>

<b>Objectif 15 Promouvoir l'innovation sur l'endométriose</b>		
	<i>Mesures</i>	<i>Actions</i>
15.1	Animer un réseau entre acteurs de l'innovation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identifier les entreprises et start-ups de la Medtech pouvant être partenaires potentiels</li> <li>• Surveiller le domaine académique pour identifier les potentielles innovations transférables vers la sphère industrielle.</li> <li>• Développer des partenariats de recherche et de développement</li> </ul>
15.2	Favoriser l'émergence et l'utilisation d'outils et de plateformes numériques en lien avec les professionnels de santé et les associations de patientes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mobiliser les associations de patientes pour déterminer leurs attentes en matière d'outils numérique facilitant la prise en charge</li> <li>• Identifier et lister les solutions sur le marché</li> <li>• Analyser les produits proposés, notamment en termes d'économie d'interconnexion et de sécurité des données</li> </ul>
15.3	Au sein de la Station E créer un incubateur <sup>1</sup> de projets	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Créer un incubateur de projet</li> <li>• Identifier, via un jury, les projets pertinents de recherche sur l'endométriose (assise scientifique et applicatifs)</li> <li>• Aider au montage pratique des projets et faciliter les collaborations entre chercheurs, encourager l'accompagnement et le positionnement d'équipes françaises dans les actions internationales</li> </ul>

<sup>1</sup> L'incubateur est un accélérateur de projet de recherche (fondamentale, clinique, épidémiologique) lié à l'endométriase. C'est un dispositif d'accompagnement et de soutien aux qui n'existe pas pour le moment. Il pourrait être un des bras armés de la recherche et l'innovation sur l'endométriase en favorisant la transversalité et les applicatifs avec des domaines santé ayant des besoins connexes. Il faciliterait aussi les partenariats avec d'autres secteurs ainsi que la mise à disposition de fonds venus du domaine privé.

## F. Établir une feuille de route d'actions interministérielles

L'endométriase, maladie sociétale, touche tous les aspects de la vie des personnes atteintes, tels que la vie scolaire, les loisirs, la vie de couple ou encore la vie au travail. Pour améliorer leur quotidien et leur qualité de vie, sa prise en charge ne doit pas donc rester seulement médicale mais prendre en considération l'ensemble des milieux où ces personnes atteintes évoluent.

La sensibilisation et la formation des enseignants, des employeurs, des médecins du travail, des animateurs est essentielle pour mener cette action globale. C'est en ce sens qu'un travail interministériel a d'ores et déjà été mené et des actions coordonnées entre le ministère de l'Égalité entre les femmes et les hommes, de la Diversité et de l'Égalité des chances, le ministère de l'Éducation nationale, de la Jeunesse et des Sports, et le ministère du Travail, de l'Emploi et de l'Insertion.

### 1. Ministère chargé de l'Égalité entre les femmes et les hommes, de la Diversité et de l'Égalité des chances.

Objectif 16	L'endométriase une question d'égalité	
	Mesures	Actions
16.1	Augmenter la visibilité de l'endométriase	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mettre en place des campagnes d'information nationales</li> <li>Établir des partenariats avec des sites comme « Question sexualité » de Santé publique France</li> </ul>
16.2	Briser le tabou et améliorer la qualité de vie des personnes atteintes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dans le monde du sport, former les équipes encadrants et dirigeantes sur le sujet de l'endométriase afin de permettre aux sportives atteintes d'être plus performantes</li> <li>Dans le monde du travail, améliorer les conditions d'exercice des femmes qui souffrent d'endométriase en aménageant horaire et /ou poste de travail</li> <li>Lutter contre la précarité menstruelle et informer pour briser le tabou des règles (sur le modèle de l'action de la DGCS avec l'association « Règles Élémentaires », consistant en collecter des produits d'hygiène féminine et sensibiliser aux règles douloureuses)</li> </ul>
16.3	Éduquer, écouter, orienter	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aborder l'endométriase lors des séances d'éducation sexuelle dispensées dans les écoles, collèges et lycées (cf. Code de l'éducation, et loi du 4 juillet 2021)</li> <li>Écouter et orienter les femmes via les 148 Espaces de Vie Affectives, Relationnelle et Sexuelle (EVARS) de France, ainsi qu'avec le Numéro vert national Sexualité, Contraception, IVG</li> </ul>

## 2. *Ministère de l'Éducation nationale, de la Jeunesse et des Sports.*

Les services du Ministère, en contact direct avec des adolescentes, peuvent constituer le rôle de relais entre les jeunes filles présentant les symptômes de l'endométriose, en premier lieu des règles douloureuses, et une première prise en charge médicale.

Objectif 17		Informier, prévenir, accompagner	
	<i>Mesures</i>	<i>Actions</i>	
17.1	Informier et sensibiliser en milieu scolaire et sportif	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Développer une campagne ministérielle via la direction de la communication (Delcom) du MENJS.</li> <li>• Informier sur l'endométriose sur le site Eduscol</li> <li>• Aborder l'endométriose et la problématique des règles douloureuses dans le cadre de l'éducation à la sexualité (3 séances par an, cf. l'article 312-6 du Code de l'éducation)</li> <li>• Sensibiliser à l'endométriose via les programmes d'action des comités d'éducation à la santé et à la citoyenneté</li> <li>• Relayer les campagnes d'information nationales dans les établissements scolaires et les structures d'animation des acteurs de la jeunesse et des sports, en prenant appui sur le service sanitaire des étudiants en santé</li> <li>• Informier les coachs, éducateurs sportifs et fédérations sportives scolaires</li> <li>• Sensibiliser les réseaux sport santé bien être, ainsi que les Maisons Sport Santé (MSS)</li> </ul>	
17.2	Dépister et former	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Évoquer le sujet de l'endométriose lors des consultations dites « à la demande » et des visites de dépistage obligatoires de la douzième année, à l'entrée en sixième (Cf. code de l'éducation article L541-1)</li> <li>• Intégrer la formation à l'endométriose dans la formation des infirmiers scolaire</li> </ul>	
17.3	Prendre en charge la douleur en milieu scolaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensibiliser les équipes éducatives, personnels médicaux et médecins du sport pour favoriser l'accompagnement et l'orientation des élèves touchés</li> <li>• En cas de douleurs aiguës, faire bénéficier les élèves d'un plan d'accueil individualisé (PAI)</li> <li>• Pour les douleurs de basse intensité, étudier évolution du cadre législatif des compétences des infirmiers pour les autoriser à administrer certains médicaments sans ordonnance</li> </ul>	

## 3. *Ministère du Travail de l'Emploi et de l'Insertion.*

Au travail, au-delà des douleurs pelviennes, les femmes atteintes par l'endométriose sont sujettes à des symptômes induits comme la fatigue chronique, les douleurs lombaires et des douleurs dans les jambes. Cela rend leurs postures de travail pénibles, affectant le quotidien au travail et influant lourdement sur leur qualité de vie. A ce titre, la stratégie portée

par le Ministère du Travail, de l'Emploi et de l'Insertion développe une optique conjuguant la formation des professionnels des ressources humaines, et l'intensification du rôle de la médecine du travail dans la prise en charge des femmes touchées par l'endométriose.

<b>Objectif 18</b>		
<b>Former aux conséquences sur la vie au travail et adapter les conditions d'exercice.</b>		
	<i>Mesures</i>	<i>Actions</i>
<b>18.1</b>	Faire de l'endométriose un enjeu de santé au travail.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fournir un cadre pour la prise en compte de l'endométriose au travail en l'intégrant dans une action plus large du « Plan santé au travail 4 ». Par exemple, la prise en compte de l'égalité femmes-hommes servira à aborder la question de l'endométriose</li> <li>• Déployer les actions sur l'endométriose dans un ou plusieurs plans régionaux de santé au travail</li> </ul>
<b>18.2</b>	Communiquer auprès des acteurs du monde du travail, et les former	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Informer et sensibiliser tous les acteurs de l'entreprise sur la pathologie et ses conséquences</li> <li>• Former les managers, les responsables RH et les partenaires sociaux, à l'accompagnement des salariées, et au dialogue avec leur hiérarchie</li> <li>• Former spécifiquement la médecine du travail (médecins et infirmières) ainsi que les assistantes sociales au travail, à l'écoute, à l'orientation vers les filières de prise en charge</li> <li>• Former les partenaires sociaux pour qu'ils connaissent les effets de la maladie, écoutent les salariées et veillent à leur protection au sein de la commission Santé et Sécurité et Conditions de Travail (CSSCT)</li> <li>• Former les managers pour qu'ils discernent les employés en souffrance et les orientent vers les RH et les services de santé au travail</li> </ul>
<b>18.3</b>	Proposer aux entreprises des mesures d'adaptation du travail	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mettre en œuvre des solutions d'aménagement du poste de travail ou des horaires, et favoriser le télétravail</li> <li>• Développer le recours au temps partiel thérapeutique pour les cas les plus graves</li> </ul>

## V. Mettre en œuvre la stratégie

La stratégie proposée est volontariste et ambitieuse et doit répondre aux attentes de manière rapide et précise. Elle repose sur cinq priorités déclinées en de nombreuses mesures. Ces dernières relèvent de plusieurs ministères, recouvrent des domaines différents et se déploient tant au niveau national que local. Dans un contexte général contraint, la réussite de cette stratégie reposera autant sur les moyens alloués que sur une organisation cohérente et une implication de tous les acteurs. Afin d'en assurer la mise en œuvre, les dispositifs suivants seront mis en place :

- Une structure centrale de pilotage
- Une entité en charge de la recherche nommée « Station E »
- Une organisation territoriale

### A. Une structure centrale de pilotage.

Cette structure centrale de pilotage sera placée auprès du Ministre des Solidarités et



de la Santé. Elle coordonnera l'action des différents ministères impliqués. Elle assurera le dialogue, la coopération et la coordination entre les différents acteurs. Elle sera responsable du suivi de la mise en œuvre de la stratégie de lutte contre l'endométriose 2022-2025. Dans tous les domaines, elle identifiera les bonnes pratiques régionales ainsi que les difficultés et freins rencontrés sur le terrain. A ce titre, elle élaborera et diffusera rapidement des outils d'évaluation de l'avancement de cette stratégie. Le tableau ci-après propose 10 critères potentiels pour l'examen des progrès réalisés.

<b>10 Critères potentiels pour apprécier les progrès réalisés sur la période 2022 - 2025</b>	
<b>1</b>	Les priorités, retenues par la stratégie et approuvées à l'échelle nationale, ont-elles été suivies d'actions dans toutes les régions ?
<b>2</b>	La population générale s'estime-t-elle mieux informée sur l'endométriose et sa prise en charge ?
<b>3</b>	Observe-t-on une réduction des délais de diagnostic ? Ces progrès sont-ils constatés dans toutes les régions ?
<b>4</b>	L'accès à une prise en charge personnalisée et globale s'est-il amélioré pour les personnes atteintes d'endométriose sur tout le territoire ?
<b>5</b>	Est-il observé des progrès en termes de gestion de la douleur, de soutien psycho-social ou d'accompagnement et de qualité de vie pour les femmes atteintes par la pathologie ?
<b>6</b>	Sur les lieux de travail, observe-t-on une meilleure compréhension de cette pathologie et la mise en œuvre de solutions d'adaptation du poste de travail pour les femmes atteintes ?
<b>7</b>	Les programmes d'information sur l'endométriose en milieu scolaire ont-ils été mis en œuvre ? Ces annonces ont-elles accru la sensibilisation et la connaissance des élèves ?
<b>8</b>	Les médecins généralistes et les autres professionnels de la santé, témoignent-ils d'une meilleure compréhension de ce qu'est l'endométriose et des actions qu'ils doivent mener pour en améliorer la prise en charge ?
<b>9</b>	Les filières prévues se sont-elles mises en place dans toutes les régions pour optimiser la prise en charge holistique des patientes atteintes d'endométriose ?
<b>10</b>	Le programme national de recherche s'est-il mis en place ? Répond-il aux objectifs fixés ?

Pour tous ces travaux, la structure centrale recevra l'appui de la Direction Générale de l'Offre de soins et aura comme relais, dans les autres ministères, les représentants en charge de l'endométriose en leur sein. Annuellement, elle organisera un colloque sur l'endométriose qui rassemblera les acteurs nationaux et régionaux, étatiques et associatifs.

Elle produira un rapport d'activité annuel qu'elle remettra au Ministre des Solidarités et de la Santé. Fin 2023, elle réalisera une évaluation à 2 ans des actions menées et proposera, si nécessaire, des aménagements. Avant l'échéance de 2025, elle préparera un bilan d'exécution qui mettra en regard les objectifs fixés et les résultats atteints pour chacune des actions. En 2025, le colloque annuel consacrera un temps spécifique à la présentation des orientations proposées pour le plan suivant. Au terme des quatre ans, une nette

amélioration doit être observée sur l'objectif global d'une meilleure qualité de vie des personnes atteintes d'endométriose.

## **B. Une entité en charge de la recherche : la « Station E »**

L'objectif de recherche prioritaire, proposé par la stratégie nationale, est de structurer et rassembler les acteurs de la recherche sur l'endométriose en France. Cette organisation permet la nécessaire collaboration transversale avec les chercheurs qui agissent sur les sujets connexes, comme le cancer. Elle facilitera d'autant plus les avancées et les découvertes sur l'endométriose. Concrètement, elle se traduira par :

- La création d'un réseau de recherche fondamentale et clinique sur l'endométriose et l'animation d'une communauté scientifique
- La mise en place d'un incubateur pour aider au montage des projets et stimuler l'innovation disruptive
- Le développement et la promotion des recherches en épidémiologie à partir des cohortes qui existent dans notre pays. Cela permettra notamment d'évaluer, l'incidence, la prévalence et les facteurs de risque de l'endométriose

C'est au niveau national que se trouvera cette entité dédiée à la recherche et à l'innovation. Elle pourrait se nommer « Station E » afin de la rendre plus identifiable pour le grand public et montrer la volonté de la France de peser dans le domaine de la recherche sur l'endométriose. La première action de l'entité sera d'élaborer une feuille de route scientifique dont les actions seront en cohérence avec les priorités retenues par la stratégie contre l'endométriose.

La « station E » sera adossée à l'Inserm, institut de renommée internationale, placé sous la double tutelle du MESRI et du MSS. C'est donc l'Inserm qui appuiera les recherches, assurera un pilotage national des actions et structurera le dépôt de projets ANR et européens en relation étroite avec l'incubateur. Dans ce cadre, il serait pertinent d'accompagner la stratégie de la création d'un fonds dédié, inspiré du fonds cancer.

## **C. Une organisation territoriale**

Pour mieux accompagner les femmes et rendre simple et complet leur parcours de soins, il est proposé de mettre en place, sur tout le territoire, un dispositif harmonisé. Dans chaque région, l'ARS organisera la mise en place des filières. Pour leur constitution, les filières utilisent les possibilités offertes par la loi du 24 juillet 2019 sur l'organisation et la transformation du système de santé, qui pose le principe de création d'un dispositif spécifique régional (DSR)<sup>2</sup> afin d'assurer un accès équitable aux soins régional.

Partant d'un cahier des charges générique, proposé par le niveau national, les ARS déclineront ce dispositif de manière adaptée aux contextes locaux par voie d'appel à projets. Il s'agira d'une co-construction par contractualisations fixant des objectifs en contre partie de la délégation de moyens. Les porteurs du DSR élaborent la filière de soins régionale en veillant à répondre aux grands principes suivants :

- Le DSR identifie les ressources disponibles. L'ensemble des professionnels de ville comme les hospitaliers, médecins généralistes, gynécologue, chirurgiens, sages-femmes, kinésithérapeute, et les psychologues, ainsi que les associations de patientes d'endométriose sont mobilisés et mis en relation. A ce titre, la gouvernance du DSR repose sur une représentativité équilibrée de l'ensemble des acteurs et des différents territoires de la région.
- Le DSR s'assure que tous les territoires de la région sont couverts. Il met en place des

actions pour les zones dépourvues de professionnels afin de faciliter l'accès des femmes à des professionnels référents.

- Suivant la gravité de la pathologie, le DSR définit les critères d'orientation dans la filière. Il se réfère à cet effet aux dernières recommandations de la HAS.

---

<sup>2</sup> Chapitre « VII : Dispositifs d'appui à la population et aux professionnels pour la coordination des parcours de santé complexes » et articles L6327-1 à L6327-7

Une fois ces filières constituées, les ARS, supervisent, contrôlent le dispositif et expriment des demandes financières notamment pour la coordination interne des filières. Pour accompagner leurs travaux et les relayer, les ARS s'appuieront notamment sur les acteurs de la concertation régionale : les Ordres, les associations de patientes, les Unités régionales des professionnels de santé (URPS), l'observatoire régional de santé (ORS<sup>3</sup>), le réseau de proximité de l'assurance maladie, le recteur de région académique et la DREETS etc.

Le dispositif mis en place doit ainsi répondre aux attentes des patientes, et participera également au renforcement de l'accès territorial aux soins en donnant plus de cohérence à l'organisation des professionnels de santé.

<sup>3</sup> Organisés dans le détail de manière variable, les Observatoire Régionaux en Santé (ORS) ont tous comme missions le recueil et l'analyse des données, l'accompagnement et l'aide à la décision ainsi que l'information générale des acteurs et populations.

# Lettre de mission

2



*Le Ministre*

*Paris, le* 11 MARS 2021

Nos Réf. : CAB SSA/SS/D- 21-007660

Madame la Députée, *chrysoula*

L'endométriose, maladie longtemps ignorée, touche près d'une femme sur dix. Elle ne se développe pas de la même façon d'une femme à l'autre mais peut dans certains cas évoluer vers des formes sévères et nécessiter des prises en charge complexes. Responsable de douleurs pelviennes chroniques et première cause d'infertilité, cette maladie est trop souvent mal diagnostiquée, voire ignorée des femmes elles-mêmes. Certains pays comme l'Australie ont mis en place des stratégies larges pour lutter contre les errances diagnostiques qui touchent de nombreuses femmes dans leur vie quotidienne, personnelle et professionnelle, visant à l'amélioration de la prise en charge et mettant en œuvre des programmes de sensibilisation, de formation et d'éducation. Ma prédécesseur Agnès Buzyn avait lancé en 2019 un plan ambitieux, mais dont la mise en œuvre a souffert de la survenue de la crise sanitaire. Je souhaite aujourd'hui que nous puissions reprendre les travaux pour faire connaître et mieux diagnostiquer l'endométriose, pour accroître les efforts de recherche et pour améliorer les traitements et les prises en charge.

Conscient de votre grande connaissance de cette maladie, des associations de patientes les plus actives au service des femmes souffrant d'endométriose et des professionnels les plus en pointe sur la question, j'ai souhaité vous confier une mission d'élaboration d'une « **stratégie nationale contre l'endométriose** ».

Je souhaite que vous puissiez me proposer une stratégie, fixant à la fois un cadre de travail à moyen et long terme, mais identifiant également des actions urgentes à mettre en place dès 2021, articulée autour des axes suivants :

En premier lieu, la **détection de l'endométriose**, qui demeure aujourd'hui insuffisamment connue des femmes et des professionnels de santé. La **formation** des professionnels de santé, que ce soit les médecins généralistes, les gynécologues, les radiologues, les médecins du travail ou encore les infirmières scolaires, sera fondamentale pour améliorer le diagnostic et le traitement de cette pathologie.

D'autres programmes d'actions pourraient être utiles pour avancer sur ce premier axe. Il est à ce titre important de réfléchir aux leviers pour mobiliser les équipes éducatives, les réseaux jeunesse, le monde du sport, ainsi que le monde de l'entreprise dans le cadre de programmes visant à informer et à sensibiliser sur la maladie. J'informerai pour ma part les ministres en charge de l'éducation nationale, de la jeunesse et des sports, ainsi que du travail, de l'emploi et de l'insertion de la démarche. L'effectivité des consultations obligatoires autour de l'âge de la puberté et leur contenu pourrait aussi utilement être analysés et renforcés.

.../...

Madame Chrysoula ZACHAROPOULOU  
Députée européenne  
Parlement européen  
Bât. WILLY BRANDT  
04M081  
60, rue Wiertz / Wiertzstraat 60  
B-1047 BRUXELLES

14 avenue Duquesne – 75350 PARIS SP 07  
Téléphone : 01 40 56 60 00

Le traitement de vos données est nécessaire à la gestion de votre demande et entre dans le cadre des missions confiées aux ministères sociaux.  
Conformément au règlement général sur la protection des données (RGPD), vous pouvez exercer vos droits à l'adresse [ddc-rapd-cab@ddc.social.gouv.fr](mailto:ddc-rapd-cab@ddc.social.gouv.fr) ou par voie postale.  
Pour en savoir plus : <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/article/donnees-personnelles-et-cookies>

En deuxième lieu, l'enjeu du **parcours de soins** me paraît majeur. Si des filières de prise en charge ont pu être structurées, elles ne semblent pas suffisamment généralisées sur le territoire. Il demeure de trop nombreuses femmes dont les médecins ne sont pas assez sensibilisés au diagnostic et à l'orientation des patientes vers des parcours qui peuvent être complexes et nécessitent l'intervention de plusieurs professionnels de santé. Les cahiers des charges de ces filières de prise en charge existent, mais gagneraient sans doute à être plus largement diffusés et utilisés.

L'endométriose est une maladie complexe, dont les manifestations varient fortement d'une personne à l'autre, qui altère la qualité de vie des patientes. Il est essentiel de considérer une approche personnalisée dans le parcours de soins des patientes. Pour ce faire, un groupe de travail pourra réfléchir à l'actualisation des guides de bonnes pratiques existants (HAS). Un travail en réseau, au niveau national puis européen, pourrait permettre d'assurer une actualisation et une harmonisation des bonnes pratiques et un partage continu sur les innovations en matière de dispositifs de prise en charge.

En troisième lieu, je souhaite que puisse être posé un cadre d'instruction des **modalités prises en charge des soins pour les patientes**. Si jusqu'à aujourd'hui la question a pu légitimement se poser des modalités d'accès aux soins de longue durée, il me paraît utile, sans ignorer cette question, d'élargir le champ de la réflexion. Il me semblerait en effet intéressant que vous puissiez étudier les modalités d'un dispositif complet sur la qualité de vie intégrant l'amélioration de la prise en charge de la douleur, l'accompagnement psychologique lorsque nécessaire, ou encore, sans que la liste ne soit limitative, la gestion de la maladie en milieu scolaire et au travail ou l'accès à l'assistance médicale à la procréation pour les patientes.

En quatrième lieu, la connaissance de la maladie dont les causes et les mécanismes sont compris de manière lacunaire. Il est essentiel de mobiliser les acteurs français et européens de la **recherche** dans les domaines susceptibles de faire progresser la connaissance de la maladie et la capacité à la combattre. L'Inserm a récemment engagé un groupe de travail sur les priorités de la recherche en matière d'endométriose, en vue de lancer un appel à projets de recherche thématique. Il sera important de pouvoir fédérer les principaux acteurs de la recherche, les associations et les partenaires privés autour de ce projet. L'innovation dans le domaine de la radiologie et pour le suivi des patients (intelligence artificielle) est un autre levier important de progrès qu'il faut considérer.

En cinquième lieu, une **communication** large et grand public me semble indispensable, en utilisant tous les supports disponibles et notamment les réseaux sociaux et en libérant la parole autour de cette maladie par des relais d'opinion, auprès des professionnels de santé, auprès des femmes, et auprès de la population en général. Pour réussir cette communication, il nous faut pouvoir identifier les bons messages, les bons vecteurs et les bonnes cibles.

Enfin, l'endométriose est une **grande cause de santé mondiale** qui nécessite une réponse européenne et mondiale. Il est important de mobiliser les institutions européennes sur le volet recherche (financement de programmes de recherche européens) comme sur le volet santé (établissement de réseaux européens de référence). Il est aussi essentiel que les agences des Nations unies compétentes puissent intégrer l'endométriose dans leurs agendas et programmes. À ce titre, l'Union européenne pourrait être mobilisée pour assurer l'intégration de la prise en charge de l'endométriose dans les politiques de santé des États-membres, à partir de recommandations établies par l'OMS.

Pour vous aider à construire cette stratégie, vous pourrez compter en tant que de besoin sur les services du ministère, et notamment la direction générale de l'offre de soins, ainsi que sur mon cabinet qui pourra vous appuyer, notamment en vous aidant à construire une équipe projet autour des personnes les plus qualifiées que vous voudrez bien me faire connaître. Je souhaite que nous puissions lancer l'élaboration de la stratégie dans le cadre d'une réunion large des parties prenantes que j'organiserai à très brève échéance, afin de pouvoir disposer d'un document complet pour la fin du mois d'avril.

Je vous prie de croire, Madame la Députée, en l'expression de ma considération distinguée.

*En confiance*

Olivier VERAN

## **Groupe de travail n°1: Informer, communiquer, sensibiliser**

Pilotes : Cécile Togni, Lennie Stern

Rapporteurs : Nicolas Bourdel, Marie Salavert

Représentantes des associations : Stéphanie Chezeaux, Nathalie Clary, Elsa Bernini

# Remerciements

### **Aux acteurs des 5 groupes de travail**

#### **Groupe de travail n°2 : Renforcer la formation des professionnels**

Pilotes : François Golfier, Michel Canis, Isabella Chanavaz-Lacheray

Rapporteurs : Violette Garcia

Représentantes des associations : Sabine Trebaol, Priscilla Sarracco-Ollagnier, Annabelle Couillandre

#### **Groupe de travail n°3 : Mieux détecter la maladie**

Pilotes : Anne-Elodie Millischer, Marc Bazot, Arnaud Fauconnier

Rapporteurs : Clara Linard

Représentantes des associations : Josepha Goetz-Collinet, Céline Ferrara, Lamia Jarboui

#### **Groupe de travail n°4: Garantir une prise en charge globale et personnalisée sur tout le territoire**

Pilotes : Horace Roman, Michael Grynberg, Anne Bottet

Rapporteurs : Jérémie Casabielhe et Anne-Charlotte

Salavert

Représentantes des associations : Yasmine Candau, Priscilla Sarracco-Ollagnier, Marie

#### **Groupe de travail n°5: Promouvoir la recherche et l'innovation**

Pilotes : Claire Giry, Nicolas Bourdel, Marina Kvaskoff

Rapporteur : Antoine Magnan

Représentants des associations : Arounie Tavent, Valérie Desplanches, Thomas Dubois

## Table des sigles et abréviations

<b>Sigles ou abréviations</b>	<b>Signification</b>
<b>AINS</b>	Anti-inflammatoire non stéroïdien
<b>ALD</b>	Affections de Longue Durée
<b>AMP</b>	Assistance médicale à la procréation
<b>AMP</b>	Aide médico-psychologique
<b>ANR</b>	Agence Nationale pour la Recherche
<b>ANR</b>	Agence Nationale pour la Recherche
<b>ANSES</b>	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation de l'Environnement et du Travail
<b>ARS</b>	Agence Régionale de Santé
<b>CCAM</b>	Classification Commune des Actes Médicaux
<b>CEGO</b>	Collège des Enseignants en Gynécologie-Obstétrique
<b>CHU</b>	Centre Hospitalier Universitaire
<b>CNAM</b>	Caisse Nationale de l'Assurance Maladie
<b>CNGOF</b>	Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
<b>CNOM</b>	Conseil national de l'ordre des médecins
<b>CNRS</b>	Centre national de la recherche scientifique
<b>CNU</b>	Conseil National des Universités
<b>CPDPN</b>	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
<b>CPOM</b>	Contrat pluriannuel d'objectifs et de moyens
<b>CPTS</b>	Communauté professionnelle territoriale de santé
<b>CTE</b>	Comité Technique d'Etablissement
<b>DES</b>	Diplôme d'Etudes Spécialisées
<b>DEVA</b>	Démarche Evaluation-Action
<b>DGESCO</b>	Direction Générale de l'Enseignement Scolaire
<b>DGOS</b>	Direction Générale de l'Offre de soins
<b>DGS</b>	Direction Générale de la Santé
<b>DIU</b>	Diplôme inter-universitaire
<b>DRCI</b>	Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation
<b>DSR</b>	Dispositif Spécifique Régional
<b>DSS</b>	Direction de la Sécurité sociale
<b>DU</b>	Diplôme universitaire
<b>EPU</b>	Enseignement post-universitaire
<b>ETP</b>	Education Thérapeutique du Patient
<b>FIR</b>	Financement d'Investissement Régional
<b>FPC</b>	Formation professionnelle continue
<b>GT</b>	Groupe de Travail
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>IA</b>	Intelligence artificielle
<b>IDE</b>	Infirmier diplômé d'état
<b>IMI</b>	Innovative Medicine Initiative
<b>INSERM</b>	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
<b>IPA</b>	Infirmiers de pratique avancée

<b>IRM</b>	Imagerie par Résonance Magnétique
<b>MG</b>	Médecin généraliste
<b>MIG</b>	Missions d'Intérêt Général
<b>MOOC</b>	Massive Open Online Course (permet de se former en ligne).
<b>PAI</b>	Projets d'Accueil Individualisé
<b>PHRC</b>	Programmes Hospitaliers de Recherche Clinique
<b>PIA4</b>	Programme Investissement d'Avenir
<b>PPS</b>	Programme Personnalisé de Soins
<b>PROs</b>	Patient Reported Outcomes
<b>R2C</b>	Réforme du deuxième cycle des études de médecine
<b>RCP</b>	Réunion de concertation pluridisciplinaire
<b>SATT</b>	Société d'Accélération du Transfert de Technologies
<b>SCGP</b>	Société de Chirurgie Gynécologique et Pelvienne
<b>SF</b>	Sage-femme
<b>SIFEM</b>	Société Internationale Francophone d'Education Médicale
<b>SNDS</b>	Système National des Données de Santé
<b>SPF</b>	Santé Publique France
<b>SRHU</b>	Recherche Hospitalo-Universitaire
<b>WERF</b>	World Endometriosis Research Foundation





MARS 2022

ÉTUDES ET ENQUÊTES

**ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'ENDOMÉTRIOSE**  
**PRISE EN CHARGE À L'HÔPITAL EN**  
**FRANCE DE 2011 À 2017**

## Résumé

### Épidémiologie de l'endométriose prise en charge à l'hôpital en France : étude de 2011 à 2017

L'endométriose se caractérise par le développement de tissu endométrial en dehors de la cavité utérine, pouvant entraîner des saignements, des douleurs chroniques invalidantes et un retentissement sur la fertilité. Cette pathologie féminine a été sélectionnée parmi les pathologies-clés à surveiller dans le cadre de la surveillance épidémiologique nationale des indicateurs de santé reproductive en lien possible avec l'exposition aux perturbateurs endocriniens. L'objectif de cette étude était de décrire et d'analyser les variations temporelles, spatiales et spatio-temporelles de l'endométriose prise en charge à l'hôpital en France durant la période 2011-2017, et de discuter ou générer des hypothèses environnementales géographiquement déterminées.

Nous avons utilisé un indicateur principal reflétant les cas incidents d'endométriose prise en charge à l'hôpital, construit lors d'une précédente étude de faisabilité publiée en juillet 2021. Nous avons réalisé une modélisation spatio-temporelle à l'échelle départementale couvrant la France entière, à l'aide du modèle développé par Knorr-Held, ainsi qu'une modélisation spatiale à l'échelle de la commune couvrant la France métropolitaine, en utilisant le modèle de Besag, York et Mollié. Nous avons fait plusieurs études complémentaires pour alimenter la discussion des résultats, dont une étude de sensibilité utilisant un indicateur secondaire, reflétant des types spécifiques d'endométriose.

Chez les femmes de 10 ans et plus, le nombre de nouveaux cas d'endométriose tous types observés sur la période 2011-2017 en France entière s'élevait à 207 462. Le taux d'incidence brut annuel dans cette population et période était de 9,85/10 000 personnes-années. Les cas codés « N800 isolé », majoritairement des cas d'adénomyose, représentaient 59% des cas.

De 2011 à 2017, le risque d'endométriose hospitalisée tous types chez les femmes de 10 ans et plus a augmenté de 8,5%, et de 10,4% chez les femmes de 25 à 49 ans, qui représentaient 68,3% des cas. Ce résultat peut refléter une réelle augmentation d'incidence et/ou l'influence de facteurs potentiellement modifiés durant la période d'étude : sensibilisation accrue des patientes et des praticiens à la pathologie, recours de plus en plus fréquent à l'imagerie par résonance magnétique pelvienne pour la détection, évolution des pratiques chirurgicales. Cette tendance n'était pas observée pour les femmes de moins de 25 ans, ce qui reflète peut-être un sous diagnostic chez celles-ci. Il existe une hétérogénéité géographique du risque d'endométriose prise en charge à l'hôpital, avec des zones de sur-risque dispersées sur le territoire. Cette hétérogénéité pourrait être partiellement influencée par des disparités de prise en charge, déterminées par la proximité des domiciles des femmes avec des centres experts ou connus en matière d'endométriose. De ce fait, il est prématuré à ce stade de discuter d'éventuelles hypothèses environnementales à partir de ces premiers résultats descriptifs, même si une contribution environnementale au risque d'endométriose est plausible au regard de la littérature.

Cette étude représente la première étape de la surveillance nationale épidémiologique de l'endométriose en France qui a vocation à perdurer et à s'enrichir.

**MOTS CLÉS :** ENDOMÉTRIOSE, ADÉNOMYOSE, ENVIRONNEMENT, PERTURBATEURS ENDOCRINIENS, SURVEILLANCE ÉPIDÉMIOLOGIQUE, SNDS

## Abstract

### Epidemiology of hospitalized endometriosis in France: a study from 2011 to 2017

Endometriosis is defined as the growth of endometrial tissue out of the uterine cavity, which may result in bleeding, invalidating chronic pain and impact on fertility. This female pathology was identified as a key concern to monitor in the national epidemiological surveillance of reproductive health indicators possibly related to endocrine disruptor exposure. The aim of this study was to describe and analyze temporal, spatial and spatio-temporal trends of hospitalized endometriosis in France for the period 2011-2017, and to discuss or generate environmental hypotheses that may be geographically determined.

The main indicator used was built in a previous feasibility study (published July 2021) and reflects incident cases of hospitalized endometriosis. We implemented a Bayesian hierarchical spatio-temporal model (based on the Knorr-Held model) at the departmental scale, covering the whole of the France (Metropolitan + overseas territories), and a spatial model, the Besag-York-Mollié model, at the municipal scale for Metropolitan France. We carried out several complementary analyses in order to foster discussion of the results, including a sensibility study using a secondary indicator to reflect specific types of endometriosis.

In women aged 10 years and over, the number of observed cases of all-type hospitalized endometriosis in France (Metropolitan + overseas) for the period 2011-2017 was 207,462; the crude annual incidence rate was 9.85/10,000 person-years. Cases coded "N800 single" that mainly reflected adenomyosis accounted for 59% of the cases.

From 2011 to 2017, the risk of all-type hospitalized endometriosis increased by 8.5% in women aged 10 years and over, and by 10.4% in women aged 25-49 years, who accounted for 68.3% of the cases. This result may reflect an actual incidence increase, and/or the impact of factors that possibly changed during the study period: increased patient and practitioner awareness about the pathology, increased use of pelvic MRI scans for detection or shift in surgical practices. We did not observe the upward trend in women under the age of 25 years, which could reflect under-diagnosis in this population.

The risk of hospitalized endometriosis displayed geographic heterogeneity, with hotspots of high risk scattered throughout the French territory. This result could partially reflect healthcare disparities related to the proximity of women's residences to expert clinics for endometriosis. It is therefore premature at this point to discuss possible environmental hypotheses based on these first descriptive results, even if an environmental contribution to the risk of endometriosis is plausible according to literature.

This study is the first step of the national epidemiologic surveillance of endometriosis in France, a program that is set to extend and expand in scope.

**KEY WORDS:** ENDOMETRIOSIS, ENVIRONNEMENT, ENDOCRINE DISRUPTORS, MONITORING, EPIDEMIOLOGY, NATIONAL HEALTH DATA BASE

**Citation suggérée :** Le Moal J., Gorla S., Chesneau J., Fauconnier A., Kvaskoff M., De Crouy-Chanel P., Kahn V., Daraï E., Canis M. Peyronnet A. Épidémiologie de l'endométriose prise en charge à l'hôpital en France : étude de 2011 à 2017. Saint-Maurice : Santé publique France, 2022. 42 p. Disponible à partir de l'URL :

[www.santepubliquefrance.fr](http://www.santepubliquefrance.fr)

## Auteurs

### **Santé publique France, Saint Maurice** **Joëlle Le Moal**

Direction Appui, Traitements et Analyses de données

### **Sarah Gorla**

Direction Appui, Traitements et Analyses de données

### **Julie Chesneau**

Direction Appui, Traitements et Analyses de données

### **Perrine De Crouy-Chanel**

Direction Appui, Traitements et Analyses de données

### **Alexia Peyronnet**

Direction Santé Environnement Travail

### **Experts du comité d'appui thématique « Santé reproductive et**

#### **environnement »** **Michel Canis**

Gynécologue obstétricien, CHU Estaing, Clermont-Ferrand

#### **Émile Daraï**

Gynécologue obstétricien, CHU Tenon, Paris

#### **Arnaud Fauconnier**

Gynécologue obstétricien, CHI Poissy/Saint-Germain-en-Laye, Poissy

#### **Marina Kvaskoff**

Chercheuse, Inserm, UMR 1018, Villejuif

#### **Vanessa Kahn**

Gynécologue obstétricien, libérale, Paris

## Relecteurs

### **Clara Piffaretti**

Direction des Maladies Non Transmissibles et Traumatiques

### **Christophe Bonaldi**

Responsable de l'Unité Ametis, Direction Appui, Traitement et Analyses de données

### **Yann le Strat**

Directeur de la Direction Appui, Traitements et Analyses de données

## Abréviations

<b>CIM</b>	Classification internationale des maladies
<b>Data</b>	Direction Appui, Traitements et Analyses de données
<b>DCIR</b>	Datamart de consommation inter-régime
<b>DSET</b>	Direction Santé Environnement Travail
<b>Fdep</b>	Indice territorial de désavantage social
<b>HAS</b>	Haute Autorité de santé
<b>Insee</b>	Institut national de la statistique et des études économiques
<b>IRM</b>	Imagerie par résonance magnétique
<b>MCO</b>	Médecine, Chirurgie, Obstétrique
<b>PA</b>	Personnes-années
<b>PCBs</b>	Polychlorobiphényles
<b>PE</b>	Perturbateurs endocriniens
<b>PMSI</b>	Programme de médicalisation des systèmes d'information
<b>RPPS</b>	Répertoire partagé des professionnels de santé
<b>SNDS</b>	Système national des données de santé

## Sommaire

Résumé .....	2
Abstract.....	3
Auteurs .....	4
Relecteurs .....	4
<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>6</b>
<b>2. MÉTHODES .....</b>	<b>7</b>
2.1. Population et données .....	7
2.2. Analyses statistiques.....	7
2.3. Analyses complémentaires .....	8
2.4. Aspects éthiques et réglementaires .....	8
<b>3. RÉSULTATS .....</b>	<b>10</b>
3.1. Analyses descriptives des données de l'endométriose hospitalisée en France.....	10
3.1.1. Analyses en France entière.....	10
3.1.2. Analyses par régions.....	11
3.1.3. Adénomyose .....	12
3.1.4. Endométriose hors adénomyose.....	13
3.2. Modèle spatio-temporel à l'échelle du département en France entière .....	13
3.2.1. Tendances temporelles .....	13
3.2.2. Tendances spatiales .....	15
3.2.3. Interaction spatio-temporelle .....	18
3.3. Analyses spatiales à la commune.....	21
<b>4. DISCUSSION .....</b>	<b>22</b>
4.1. Forces et limites de l'étude .....	22
4.2. Interprétation des résultats et hypothèses .....	22
4.2.1. Taux d'incidence en France .....	22
4.2.2. Distribution selon l'âge .....	23
4.2.3. Évolution temporelle du risque d'endométriose prise en charge à l'hôpital....	24
4.2.4. Tendances spatio-temporelles et spatiales .....	26
<b>5. CONCLUSION .....</b>	<b>31</b>
Références bibliographiques .....	32
ANNEXES .....	36
Annexe 1 : recours à l'IRM pelvienne.....	36
Annexe 2 : localisation des centres experts .....	37
Annexe 3 : ajustement sur les kystes non-endométriosiques .....	38
Annexe 4 : résultats des analyses avec l'indicateur secondaire .....	39
Annexe 5 : détection de clusters .....	42

# 1.INTRODUCTION

L'endométriose se caractérise par le développement de tissu endométrial en dehors de la cavité utérine, ce qui se traduit principalement par des saignements, des douleurs chroniques invalidantes et un retentissement sur la fertilité. Cette pathologie féminine est considérée comme un problème croissant de santé publique, du fait de sa fréquence et de ses conséquences sur la santé, la fertilité et la qualité de vie. Son épidémiologie est peu documentée et ses causes sont largement inconnues.

Comme il s'agit d'une maladie hormono-dépendante, elle est suspectée d'être liée à l'exposition aux perturbateurs endocriniens (PE). C'est pourquoi elle a été sélectionnée pour faire l'objet d'une surveillance nationale, sur la base poids des preuves concernant le lien avec l'exposition aux PE [1]. Cette surveillance fait partie de la Stratégie nationale sur les PE [2].

Dans un [premier rapport publié en juillet 2021](#), nous avons étudié la faisabilité de la surveillance de l'endométriose en France à partir des bases de données existantes. Ce travail incluait une description de la pathologie, de ses formes et de sa prise en charge, ainsi qu'un état des connaissances sur les hypothèses étiologiques et les données épidémiologiques disponibles [3]. Il nous a permis de construire 3 indicateurs, reflétant les cas incidents d'endométriose pris en charge en établissements de santé, à partir des données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) :

- L'indicateur 1 est basé uniquement sur la sélection des codes de la Classification internationale des maladies (CIM-10) pour l'endométriose (N80) en diagnostic principal, relié ou associé ;
- L'indicateur 2 utilise une approche complétant le premier algorithme avec les codes d'actes chirurgicaux issus d'un recensement national des codes effectivement utilisés en association avec l'endométriose, et pouvant conduire à un diagnostic histologique ;
- L'indicateur 3, plus spécifique, s'attache à rechercher une sélection de codes d'actes chirurgicaux proposée par les co-auteurs experts pour identifier certaines formes spécifiques d'endométriose, comme les kystes endométriosiques de l'ovaire, ou certaines formes graves comme l'endométriose digestive, supposées être prises en charge et codées de façon homogène par les cliniciens.

Dans cette première étude, nous avons également estimé le taux d'incidence annuel brut en France durant la période 2011-2017, chez les femmes de 10 à 49 ans à partir de l'indicateur 1 à 12,9/10 000, ce qui est du même ordre de grandeur que dans d'autres pays utilisant des données hospitalières.

Cette deuxième étude se situe dans la continuité de la précédente et répond aux finalités classiques de surveillance en santé publique et en santé environnement [1, 4]. Elle a pour objectifs opérationnels de décrire et d'analyser les variations temporelles, spatiales et spatio-temporelles de l'endométriose prise en charge à l'hôpital en France, et de discuter et/ou générer des hypothèses géographiquement déterminées, en particulier environnementales en lien avec l'exposition aux perturbateurs endocriniens.

## 2. MÉTHODES

### 2.1 Population et données

La construction des indicateurs, réalisée au sein du Système national des données de santé (SNDS) à partir des données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) a été détaillée dans le rapport précédent [3]. Nous avons sélectionné les indicateurs durant la période 2011-2017, chez les femmes de 10 ans et plus, en France entière. L'âge de 10 ans a été retenu car, selon les données disponibles de l'enquête sur la sexualité des adolescents menée en 1994 [5], la plupart des jeunes filles (90%) ont leurs règles pour la première fois entre 11 et 14 ans, et dans le cas d'une puberté précoce ou d'une puberté avancée les règles peuvent survenir avant l'âge de 11 ans.

Les cas ont été localisés soit au département (analyses à l'échelle du département) soit à la commune de leur résidence au moment de la prise en charge hospitalière. Le code commune (code Insee) a été obtenu par chaînage des données du PMSI avec le Datamart de consommation inter-régime (DCIR). Les cas incidents ont été définis par le premier séjour hospitalier de chaque patiente, sans antécédent dans les cinq années précédentes au moins. En effet, le risque de récurrence existe et survient généralement dans les cinq années suivant la prise en charge chirurgicale [3].

L'indicateur 1 a été choisi pour les analyses principales car il est le plus sensible. Cet indicateur générique, est « l'indicateur principal ». Il reflète en effet tous les types d'endométriose hospitalisés, correspondant à des codes CIM de la série « N800 » [3]. Dans ce rapport, il s'agit toujours de cet indicateur principal lorsqu'aucune autre précision n'est donnée. Nous avons aussi analysé deux sous-types de cas : ceux codés « N800 isolé », qui incluent plus particulièrement les cas d'adénomyose (endométriose située au niveau du myomètre), dont la pathogénie pourrait être différente de celle des autres localisations de l'endométriose, et ceux codés « non N800 isolés », qui incluent des cas d'endométriose différents de l'adénomyose [3]. Pour faciliter la lecture, nous nommerons souvent cas « adénomyose » les cas codés « N800 isolé » et cas « hors adénomyose » les cas codés « non N800 isolé ».

L'indicateur 3, plus spécifique et moins soumis aux biais de prise en charge chirurgicale et de codage, a été utilisé comme « indicateur secondaire » pour examiner la stabilité des résultats dans le temps et dans l'espace.

Les données de population par année depuis 2011, par âge, par département et par commune ont été fournies par l'Insee.

### 2.2 Analyses statistiques

Les données ont été décrites selon l'âge, l'année de prise en charge hospitalière, la localisation des patients au moment de la prise en charge hospitalière, et le type d'endométriose.

Nous avons ensuite réalisé :

- Une modélisation spatio-temporelle à l'échelle départementale couvrant la France entière ;
- Une modélisation spatiale à l'échelle de la commune couvrant la France métropolitaine.

À l'échelle du département, le modèle spatio-temporel développé par Knorr-Held [6, 7] une extension du modèle spatial de Besag, York and Mollie (BYM) [8], était utilisé. Il s'agit d'un modèle bayésien hiérarchique, qui décompose le risque de maladie en une composante spatiale, une composante temporelle et une interaction spatio-temporelle. Les interactions spatio-temporelles expliquent les différences de tendance temporelle pour différentes unités géographiques. Le modèle de Bernardinelli *et al.*, qui fixe une tendance temporelle linéaire, a

aussi été considéré [9]. Le modèle BYM a été utilisé pour modéliser la composante spatiale qui est définie par une composante spatialement structurée et une composante non spatialement structurée. Les départements partageant une frontière ont été considérés voisins.

Le nombre de cas d'endométriose a été modélisé par une distribution de Poisson. La variable âge, modélisée à l'aide d'une fonction non linéaire, est incluse dans le modèle. La population des femmes de 10 ans et plus par âge, année et département a été incluse dans le modèle en tant que « offset » (paramètre de référence pour la population). L'approche « *Integrated Nested Laplace Approximation* » (INLA) a été utilisée pour calculer les distributions *a posteriori* des paramètres d'intérêt. Nous avons sélectionné le modèle final à partir du critère d'information de déviance DIC (*Deviance Information Criteria*).

Nous avons analysé plus spécifiquement les tendances spatiales dans les classes d'âge : 10-17 ans, 18-24 ans, 25-49 ans et 50 ans et plus. La classe d'âge 10-17 ans a été choisie car elle correspond à la période pré-estudiantine et avant l'âge adulte, au cours de laquelle la localisation est supposée plus stable (adresse familiale) que dans la période 18-24 ans, caractérisée par une mobilité géographique souvent liée aux études ou à l'entrée dans la vie professionnelle.

À l'échelle de la commune, le modèle de Besag, York et Mollié a été utilisé pour décrire la distribution spatiale du risque d'endométriose. Le modèle proposé par Leroux *et al.* [10] ainsi que le modèle BYM2 proposé par Riebler *et al.* [11] ont été aussi estimés pour comparaison.

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel R et des packages INLA et CARBayes. Les cartes ont été réalisées avec le package ggplot2 de R et ArcGIS.

Les résultats sont présentés sous forme d'augmentation du risque d'endométriose sur la période étudiée, risque relatif (RR) de 2017 par rapport à 2011, ainsi que son intervalle de crédibilité à 95%. Les RR départementaux et leur probabilité d'être > 1 sont aussi présentés. Une représentation graphique des tendances temporelles estimées, globale et par département, a été faite. Pour cela on a utilisé la distribution *a posteriori* soit de la composante temporelle pour la tendance temporelle globale, soit de la somme des composantes temporelle, spatiale et d'interaction, pour les tendances estimées par département.

## 2.3 Analyses complémentaires

Nous avons réalisé des analyses complémentaires, dont les méthodes sont détaillées en annexe. Elles ont servi à enrichir la discussion des résultats : recherche de codes d'IRM pelvienne associés aux cas pour examiner l'influence possible de la pratique croissante de cet examen dans les tendances observées, ajustement des analyses spatiales sur les cas de kystes non-endométriosiques afin d'argumenter ou pas un rôle de l'offre de soins locale, réplication des analyses en utilisant l'indicateur 3 potentiellement moins soumis aux biais de codage, détection de clusters pour explorer d'éventuelles hypothèses environnementales. Ces analyses seront détaillées dans la discussion et dans les annexes.

## 2.4 Aspects éthiques et réglementaires

La réalisation de cette étude a nécessité la mise en œuvre d'un traitement de données à caractère personnel sous la responsabilité de Santé publique France et fondé sur la réalisation d'une mission d'intérêt public.

Le traitement portait sur des données pseudonymisées (traitement de données à caractère personnel de manière qu'on ne puisse pas attribuer les données à une personne physique sans avoir recours à des informations supplémentaires) issues du Système national des données de santé (SNDS). Santé publique France fait partie des organismes disposant d'un accès permanent aux données individuelles bénéficiaires via le SNDS.



# 3. RÉSULTATS

## 3.1 Analyses descriptives des données de l'endométriose hospitalisée en France

### 3.1.1 Analyses en France entière

Le nombre de nouveaux cas observés sur la période 2011-2017 s'élève à 207 462 en France entière, chez les femmes de 10 ans et plus. Le taux d'incidence brut annuel dans cette population et au cours de cette période est de 9,85/10 000 personnes-années (PA).

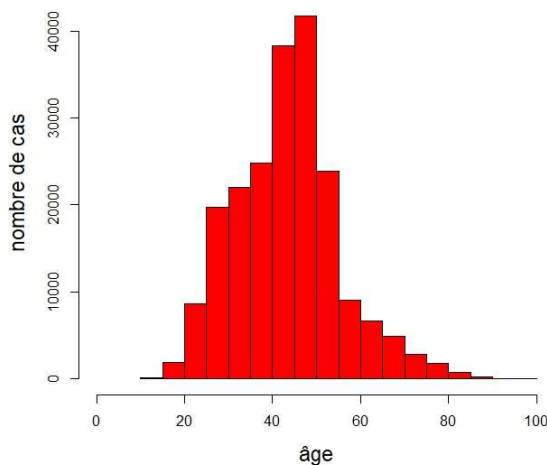
Le nombre de nouveaux cas observés augmente de 2011 à 2017, ainsi que le taux d'incidence (Tableau 1).

**Nombre de cas observés et taux d'incidence (femmes de 10 ans et plus, tous types d'endométriose) par année. Source PMSI**

Année	Nombre de cas observés	Taux d'incidence pour 10 000 PA
2011	28 377	9,58
2012	29 304	9,84
2013	28 883	9,65
2014	29 801	9,90
2015	29 459	9,74
2016	30 401	10,01
2017	31 237	10,24

La distribution des cas selon des classes d'âge de 5 ans est présentée dans la Figure 1. L'âge médian est égal à 44 ans et varie de 10 à 99 ans. Le pic est situé entre 45 et 50 ans.

**Distribution de l'âge des cas (tous types d'endométriose) par tranche de 5 ans observés en France entière sur la période 2011-2017. Source PMSI**



La classe d'âge 25-49 ans représente 68,3% des cas, avec un taux brut annuel d'incidence de 18,88/10 000 dans la période d'étude. Moins de 4% des cas sont observés chez les femmes jeunes de moins de 25 ans, et 27,8% des cas sont observés chez les femmes de 50 ans et

plus (Tableau 2).

**Nombre de cas observés (tous types d'endométriose) par année et classe d'âge et taux d'incidence par classe d'âge. Source PMSI**

Année	Classe d'âge		
	25 ans	25- 49 ans	50 ans et plus
2011	1 179	19 515	7 683
2012	1 168	19 997	8 139
2013	1 171	19 656	8 056
2014	1 157	20 218	8 426
2015	1 078	20 076	8 305
2016	1 230	20 715	8 456
2017	1 179	216 14	8 444
<b>Total (%)</b>	<b>8 162 (3,9%)</b>	<b>141 791 (68,3%)</b>	<b>57 509 (27,8%)</b>
Taux brut annuel/10 000 PA sur la période d'étude	1,99	18,88	6,09

Chez les 10-19 ans (définition de l'adolescence selon l'OMS), le nombre de cas est de 1374 et le taux d'incidence est de 0,50/ 10 000 PA.

### 3.1.2 Analyses par régions

En France Métropolitaine, on observe 200 398 cas incidents chez les femmes de 10 ans et plus dans la période d'étude et le taux d'incidence est de 9,79 /10 000 PA.

Dans les régions ultra-marines (Guadeloupe, Martinique, Guyane et à la Réunion), le nombre de cas incidents observés est de 7 064 dans la période d'étude chez les femmes de 10 ans et plus. C'est à la Réunion que le taux d'incidence est le plus élevé. (Tableau 3).

**Nombre de cas observés (tous types d'endométriose) de 2011 à 2017 et taux d'incidence chez les femmes de 10 ans et plus dans les régions françaises. Source PMSI**

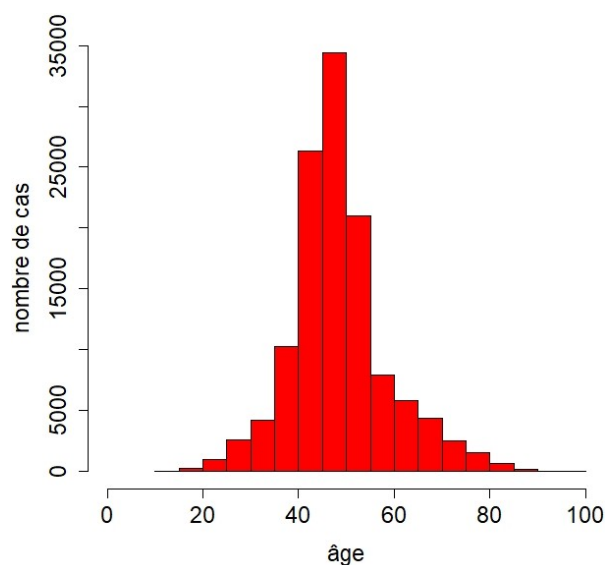
Région	Nombre de cas	Taux d'incidence/ 10 000 PA
Guadeloupe	1 131	8,53
Martinique	1 670	12,96
Guyane	302	4,29
La Réunion	3 961	15,18
Île-de-France	38 854	10,22
Centre-Val de Loire	6 923	8,42
Bourgogne-Franche-Comté	9 382	10,41
Normandie	10 016	9,39
Hauts-de-France	19 096	10,09
Grand Est	17 853	10,08
Pays de la Loire	10 185	8,72
Bretagne	6 979	6,65
Nouvelle-Aquitaine	22 282	11,61
Occitanie	15 818	8,51
Auvergne-Rhône-Alpes	24 326	9,79

Provence-Alpes-Côte d'Azur	17 889	10,98
Corse	795	7,52

### 3.1.3 Adénomyose

Le nombre de cas incidents « adénomyose » (123 258), représente 59% des cas d'endométriose en France entière. Pour cette catégorie de cas, la distribution par âge montre une moyenne de 49 ans et une médiane de 48 ans. Le pic est toujours entre 45 et 50 ans, et la distribution par tranche d'âge est relativement symétrique autour du pic (Figure 2).

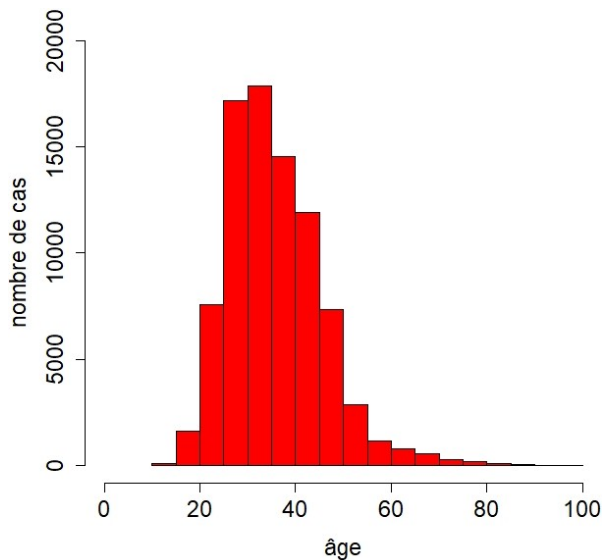
**Distribution de l'âge des cas incidents « adénomyose » hospitalisés par tranche de 5 ans observés en France entière sur la période 2011- 2017. Source PMSI**



### 3.1.4 Endométriose hors adénomyose

Le nombre de cas incidents observés pour les cas « hors adénomyose », est égal à 84 204 et représente 41% des cas. L'âge médian est égal à 35 ans et le pic se situe à 30-35 ans. La distribution par âge est présentée en Figure 3.

**Distribution de l'âge des cas incidents « hors adénomyose » par tranche de 5 ans observés en France entière sur la période 2011- 2017. Source PMSI.**



## 3.2 Modèle spatio-temporel à l'échelle du département en France entière

Tous les résultats qui suivent ont été obtenus à partir du modèle spatio-temporel de Knorr-Held décrit dans la partie Méthodes. Ils ont été déclinés en tendances temporelles, spatiales et spatio-temporelles à l'échelle des départements.

### 3.2.1 Tendances temporelles

#### 3.2.1.1 Tendence temporelle globale

Une augmentation du risque d'endométriose (tous types) prise en charge à l'hôpital (Figure 4) est observée en France entière. Elle est estimée à 8,5% chez les femmes de 10 ans et plus, sur la période d'étude (IC 95% : 3,9 ; 13,4%).

**Estimation de l'évolution temporelle du risque d'endométriose (tous types) prise en charge à l'hôpital en France entière chez les femmes de 10 ans et plus. Source PMSI**



En rouge, intervalle de crédibilité

### 3.2.1.2 Tendence temporelle selon l'âge

Chez les femmes de 25 à 49 ans, on observe une augmentation du risque d'endométriose, estimée avec le modèle à 10,4% (IC95% : 6,2 ; 14,8) sur la période d'étude. On n'observe pas d'augmentation chez les femmes de moins de 25 ans et l'augmentation est à la limite de significativité pour les plus de 50 ans (Tableau 4).

**RR d'endométriose (tous types) prise en charge à l'hôpital selon les tranches d'âge de 2011 à 2017. Source PMSI**

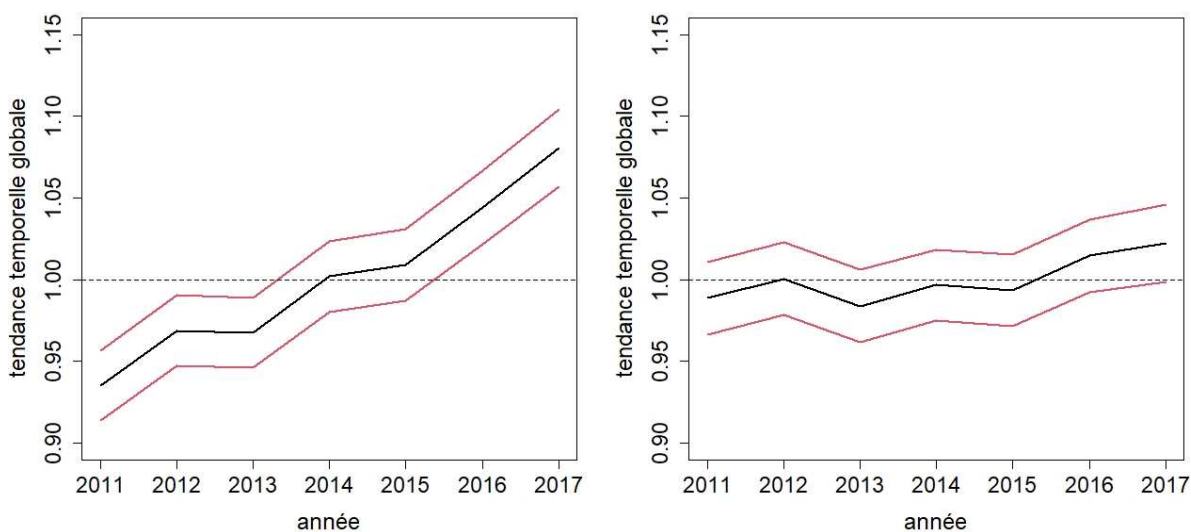
Tranche d'âge	RR	Intervalle de crédibilité (IC95%)
10-24 ans	0,997	(0,921 ; 1,079)
25-49 ans	1,104	(1,062 ; 1,148)
>=50 ans	1,031	(0,973 ; 1,093)

### 3.2.1.3 Tendence temporelle selon le type d'endométriose

Si l'on restreint l'analyse aux cas « adénomyose », l'augmentation du risque en modélisation linéaire (modèle de Bernardinelli *et al*) est de 15% chez les femmes de 10 ans et plus (RR = 1,150 ; IC95% : 1,099 ; 1,204). Pour les cas « hors adénomyose », l'augmentation du risque est de 3,8% (RR = 1,038 ; IC95% : 1,007 ; 1,069).

La Figure 5 présente l'évolution du risque de façon plus détaillée durant la période d'étude.

**Evolution temporelle du risque d'adénomyose (à gauche) et du risque d'endométriose « hors adénomyose » (à droite) prises en charge à l'hôpital en France entière chez les femmes de 10 ans et plus (modèle de Knorr-Held). Source PMSI**



En rouge, intervalle de crédibilité

Par ailleurs, la tendance temporelle globale estimée avec l'indicateur secondaire ne met pas

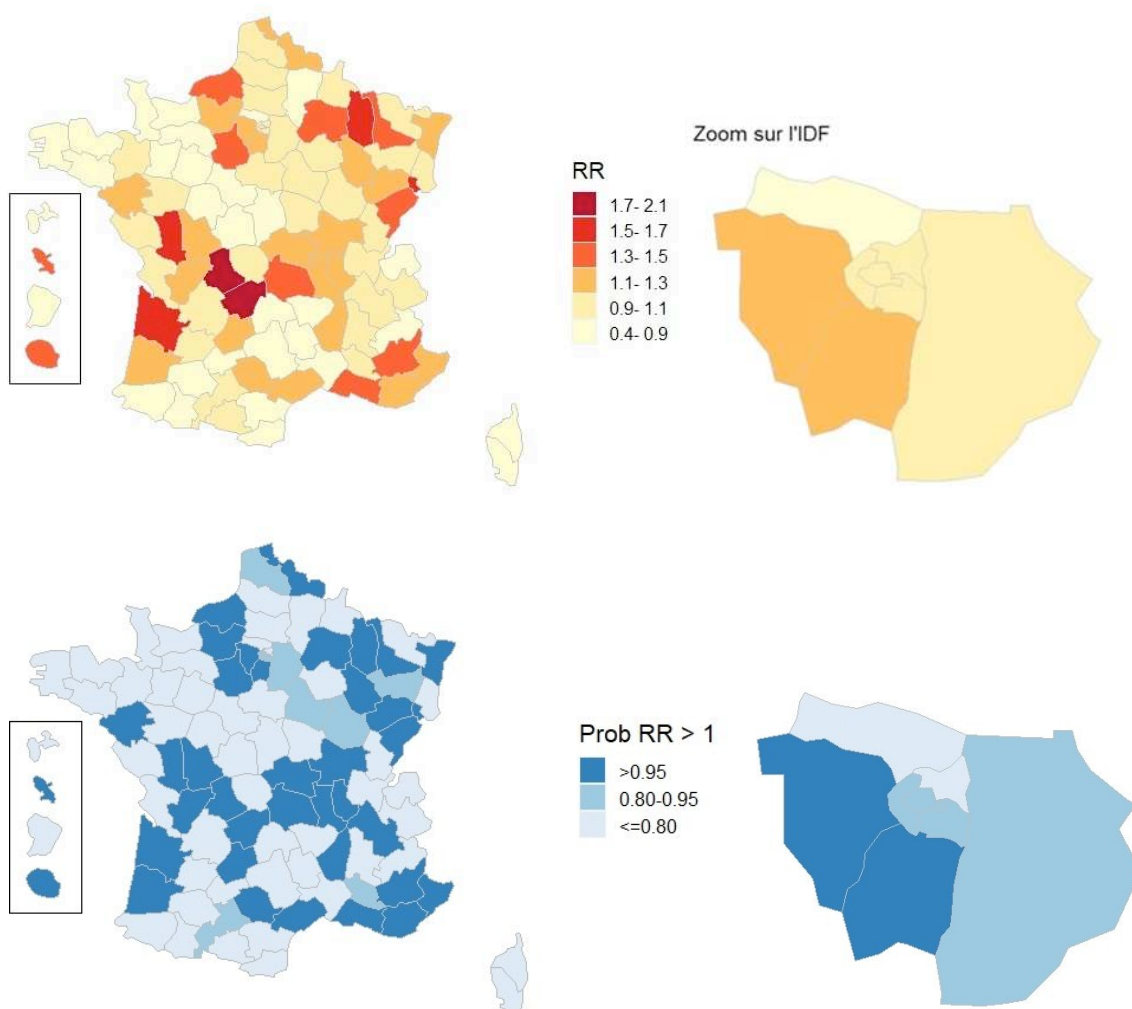
en évidence d'augmentation significative et les données selon les sous-types spécifique d'endométriase sont présentées en Annexe 4.

### 3.2.2 Tendances spatiales

La modélisation des tendances spatiales du risque d'endométriase prise en charge à l'hôpital (Figure 6) à l'échelle départementale montre une hétérogénéité spatiale sur le territoire, avec des zones de risque plus élevées dispersées en France métropolitaine. En effet la proportion de variance expliquée par la composante spatialement structurée est égale à 50% par rapport à la variance totale expliquée par les composantes spatialement structurée et non spatialement structurée.

La carte des risques relatifs (par rapport à 1) d'endométriase permet d'identifier des zones de sur-risque et de sous-risque, et la carte des probabilités de RR supérieures à 1 permet d'estimer l'incertitude des résultats. Les zones foncées sur les deux cartes correspondent à des zones de sur-risque avec une probabilité supérieure à 0,95. On note que Paris et la petite couronne parisienne n'affichent pas de sur-risque et qu'outre-mer, Martinique et Réunion apparaissent en sur-risque.

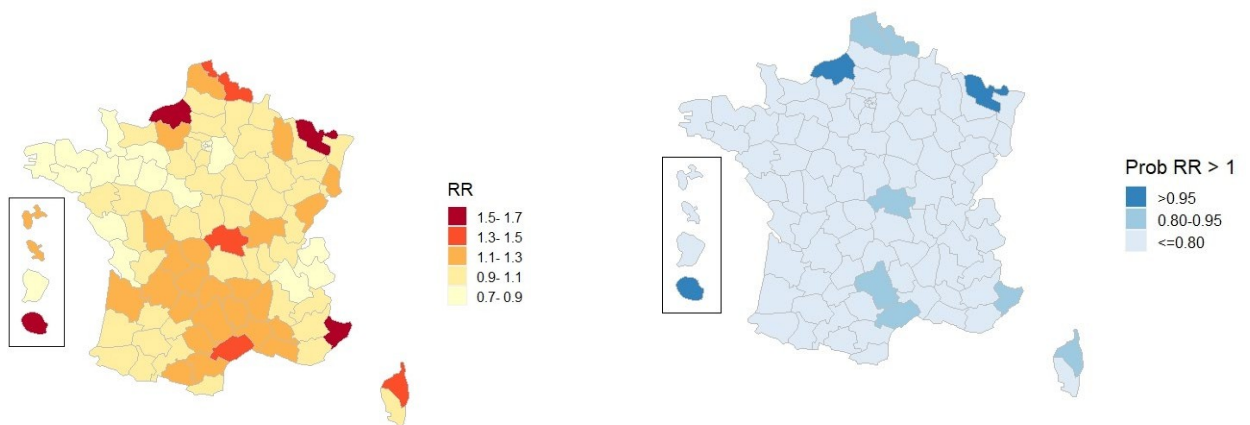
**En haut : risques relatifs (RR) d'endométriase (tous types) prise en charge à l'hôpital chez les femmes de 10 ans et plus, France entière, 2011- 2017. En bas : probabilité que les RR soient supérieurs à 1. Source PMSI**



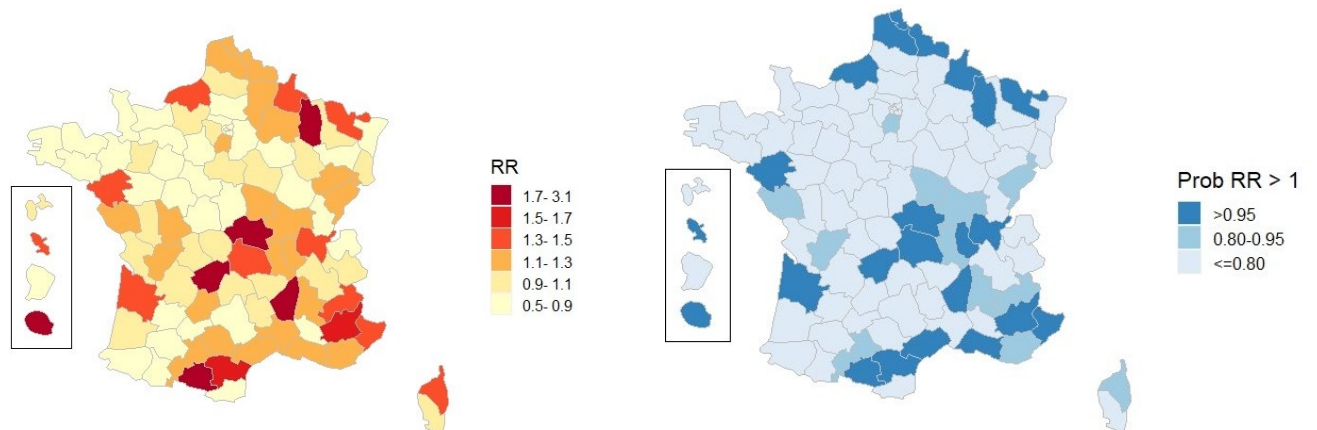
Les figures 7, 8, 9 et 10 présentent les résultats selon les classes d'âge 10-17 ans, 10-24 ans, 25-49 ans et 50 ans et plus, respectivement.

Chez les femmes de moins de 18 ans, on note des risques élevés en Seine Maritime, Moselle, la Réunion, alors que le risque est faible en région parisienne. À la Réunion, le risque est élevé dans toutes les classes d'âge en dessous de 50 ans, ce qui est vrai également, à un moindre degré pour les départements de l'Allier et des Alpes-Maritimes.

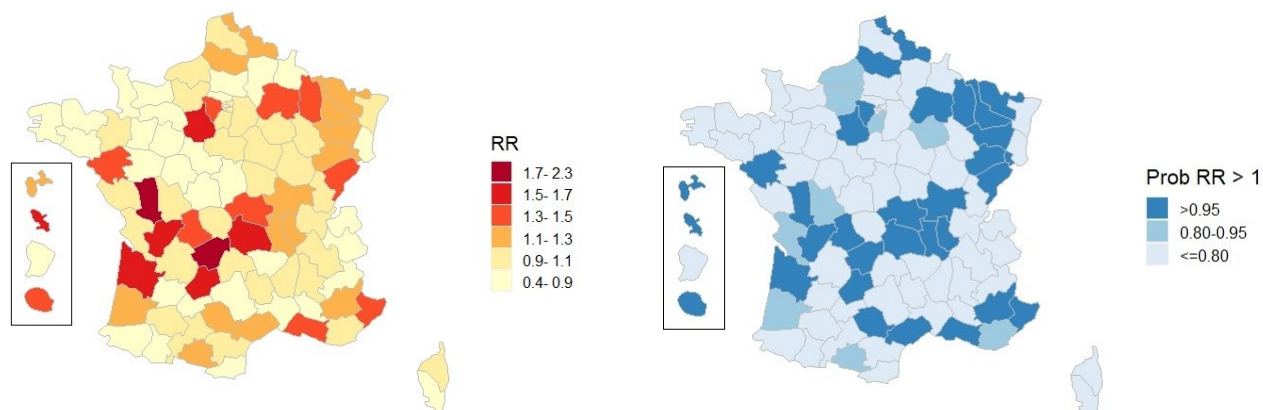
**Risques relatifs (RR) d'endométriose (tous types) prise en charge à l'hôpital (à gauche) et probabilité de RR>1 (à droite) chez les femmes de 10-17 ans par département, France entière, 2011- 2017. Source PMSI**



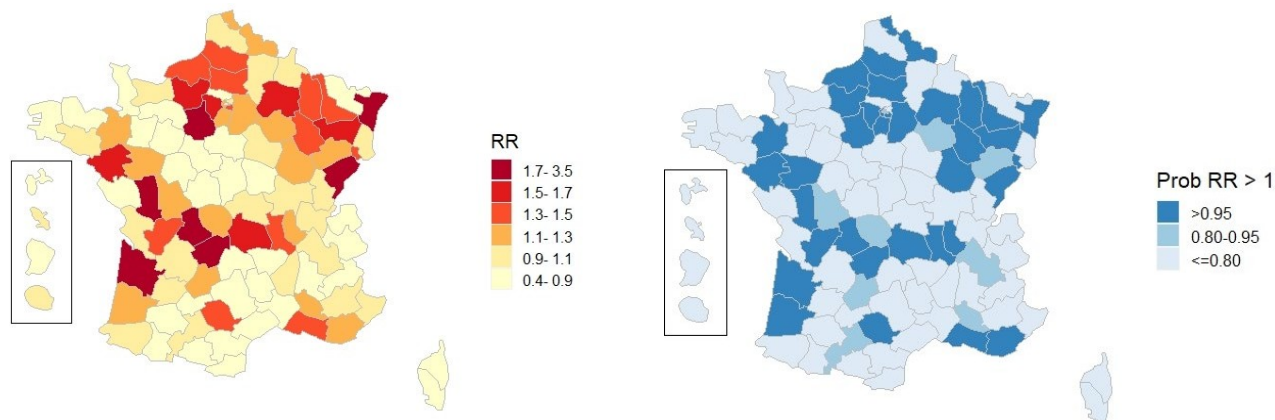
**Risques relatifs (RR) d'endométriose (tous types) prise en charge à l'hôpital (à gauche) et probabilité de RR>1 (à droite) chez les femmes de 10-24 ans par département, France entière, 2011- 2017. Source PMSI**



**Risques relatifs (RR) d'endométriose (tous types) prise en charge à l'hôpital (à gauche) et probabilité de RR>1 (à droite) chez les femmes de 25-49 ans par département, France entière, 2011- 2017. Source PMSI**



**Risques relatifs (RR) d'endométriose (tous types) prise en charge à l'hôpital (à gauche) et probabilité de RR>1 (à droite) chez les femmes de plus de 50 ans par département, France entière, 2011-2017. Source PMSI**

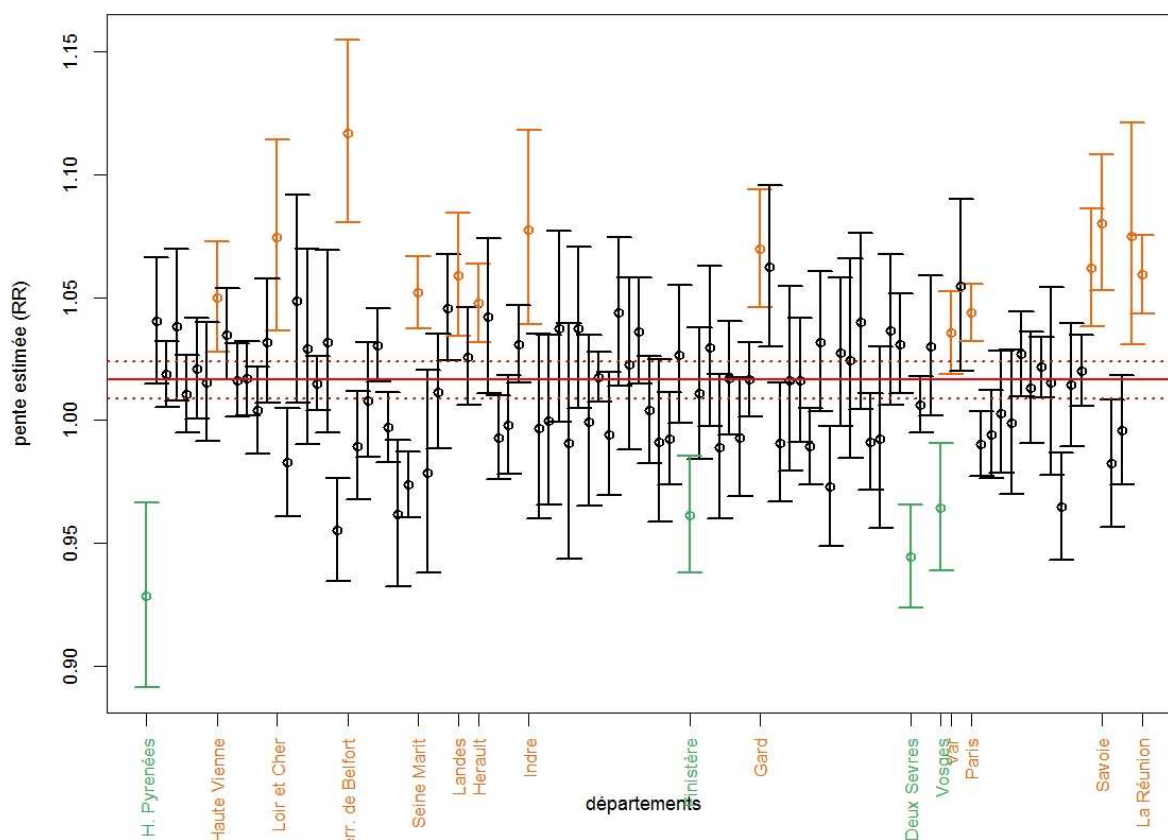


### 3.2.3 Interaction spatio-temporelle

Le nombre de cas observés annuels par département et par année varie de 0 à 999. La médiane et la moyenne sont égales à 97,2. On observe une interaction spatio-temporelle à l'échelle des départements, ce qui signifie que l'incidence par département peut évoluer différemment de l'incidence nationale. Une augmentation du risque est observée durant la période d'étude dans de nombreux départements (pente > 1), mais une décroissance du risque est aussi observée dans d'autres (Figure 11, modèle de Bernardinelli *et al*, et Figure 12 modèle de Knorr-Held). L'augmentation du risque est particulièrement rapide dans certains départements, par rapport à la tendance globale estimée : Haute-Vienne, Loir-et-Cher, Territoire de Belfort, Seine-et-Marne, Landes, Hérault, Indre, Gard, Var, Paris, Savoie et La Réunion. Le risque est décroissant dans les Hautes-Pyrénées, le Finistère, les Deux-Sèvres et les Vosges.



**Pentes estimées et IC95% des tendances temporelles linéaires du risque d'endométriose (tous types) prise en charge à l'hôpital de 2011 à 2017, par département, France entière. Source PMSI**

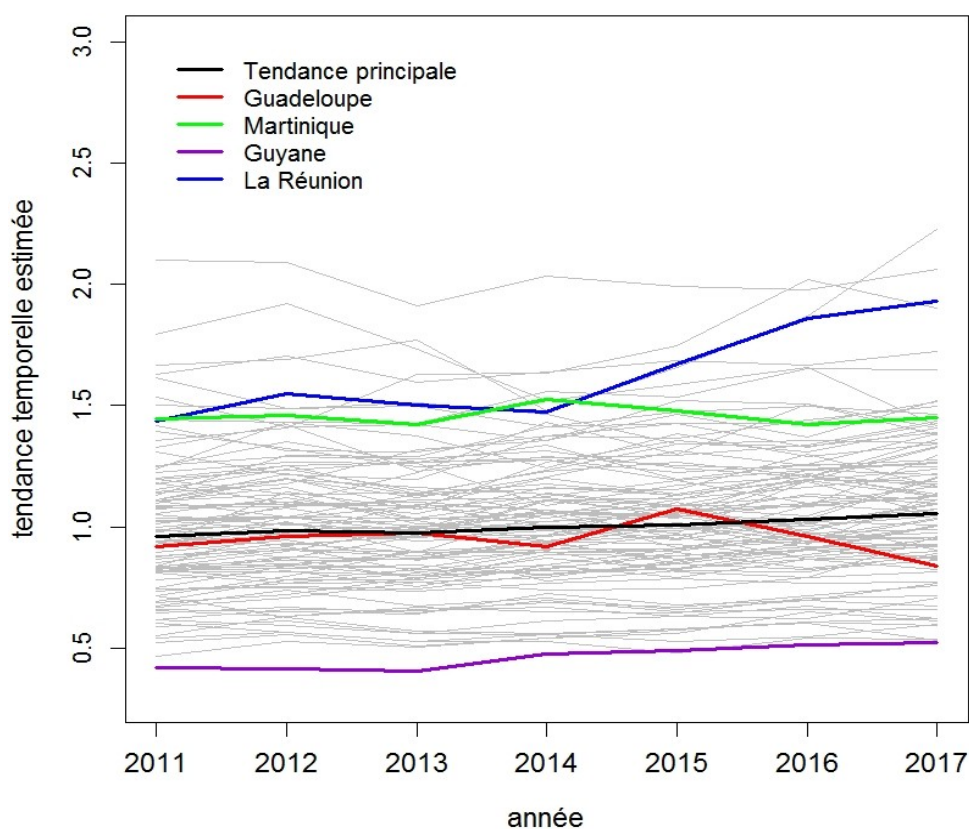
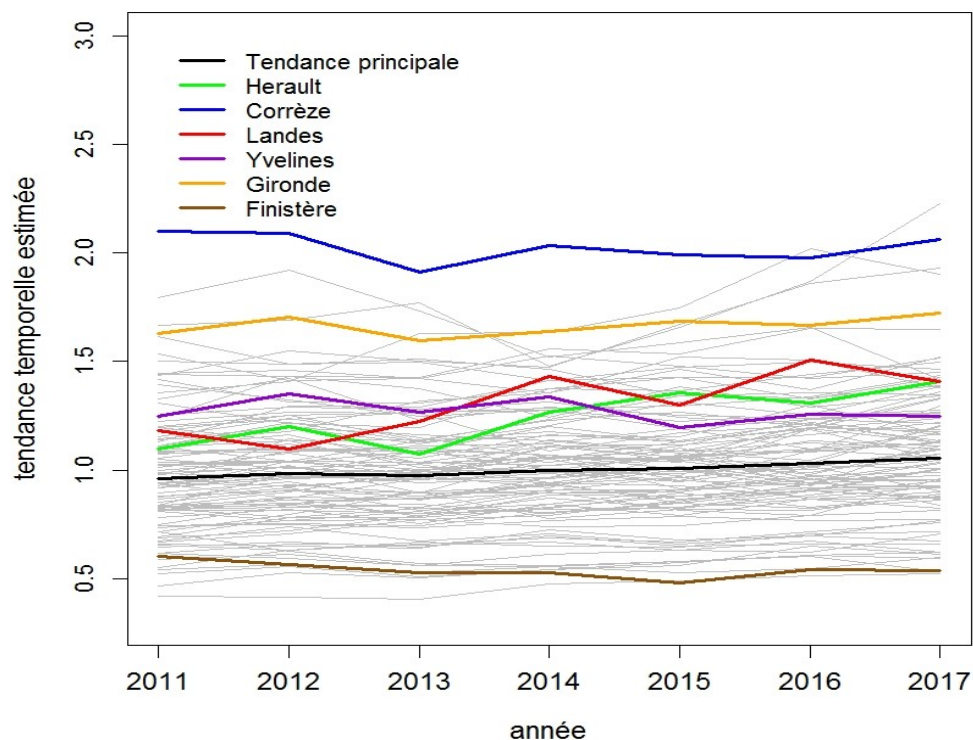


*En rouge, pente estimée de la tendance nationale, avec en pointillés l'intervalle de crédibilité.  
En orange, départements avec pente supérieure à la tendance nationale et en vert, avec pente inférieure à 1.*

Les départements qui ont une croissance ou une décroissance rapide du risque ne sont pas nécessairement ceux où le risque est le plus élevé ou le moins élevé durant la période d'étude. En Corrèze, Gironde et Martinique, par exemple, le risque est plus élevé que dans la plupart des départements durant toute la période d'étude, sans augmenter sensiblement (Figure 12). On note par exemple aussi que le risque augmente vite et atteint un niveau très haut à La Réunion.

Le Finistère est parmi les départements où le risque, en décroissance, est particulièrement faible sur la période. Dans les Landes et en Hérault, le risque augmente un peu plus vite et avec un niveau supérieur à la tendance nationale. En Corrèze, le risque est stable, mais il est le plus élevé sur presque l'ensemble de la période, Il est également stable en Gironde, mais à un niveau parmi les plus élevés durant toute la période.

Tendances temporelles du risque d'endométriose hospitalisée (tous types) estimées dans certains départements (en couleur) en France Métropolitaine (en haut) et dans les départements ultramarins (en bas), comparées à la tendance nationale (en noir). Source PMSI



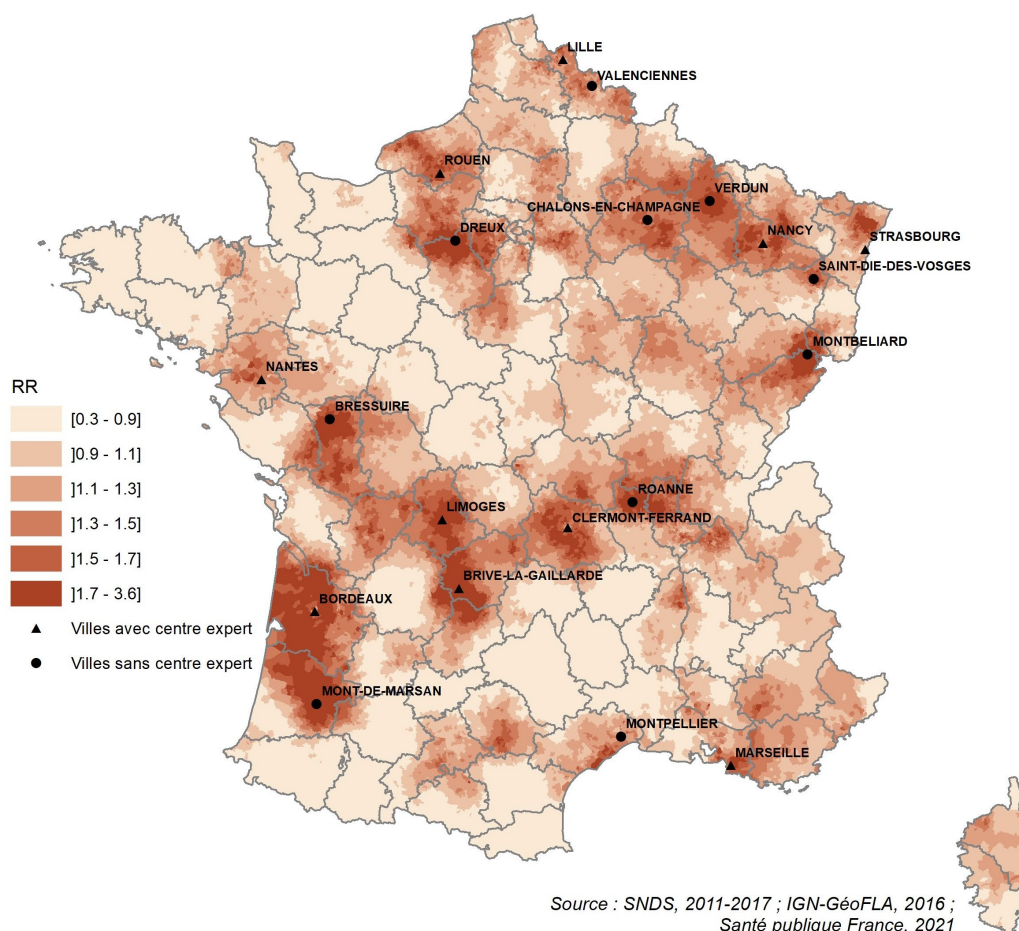
On note des niveaux de risques différents en Martinique (risque plus élevé que la tendance nationale sur l'ensemble de la période) et en Guadeloupe (niveau et tendance proches de la tendance nationale), À La Réunion, le risque est parmi les plus élevés et en franche augmentation sur la période. En Guyane le risque est le plus faible de tous les départements sur l'ensemble de la période.

### 3.3 Analyses spatiales à la commune

Cette analyse est restreinte à la France métropolitaine. Le nombre de communes est égal à 35 798. Le nombre de cas avec un code commune renseigné est égal à 197 085.

On observe (Figure 13) une vingtaine de zones avec un excès de risque dans les mêmes départements que précédemment mais selon des contours plus détaillés et de surface nettement moins étendue.

### Risques relatifs (RR) d'endométriose prise en charge à l'hôpital chez les femmes de plus de 10 ans, estimés par commune, France entière, 2011- 2017. Source PMSI



## 4. DISCUSSION

### 4.1 Forces et limites de l'étude

L'indicateur utilisé présente l'intérêt d'un repérage exhaustif des cas incidents d'endométriose ayant séjourné à l'hôpital sur l'ensemble du territoire et d'une mesure objective, non soumise aux biais de mémoire. De plus il a permis des analyses spatiales à une échelle fine, la commune de résidence des patientes, au moment de l'hospitalisation.

En revanche, cet indicateur ne reflète que les cas d'endométriose hospitalisés, en sous-estimant le problème de santé publique car le nombre de patientes souffrant de cette pathologie est bien plus important. L'incidence estimée à partir de données de cohorte [12] ou incluant des données ambulatoire d'assurance maladie [13] est en effet environ trois fois plus importante.

Les tendances temporelles observées en utilisant cet indicateur peuvent être influencées par les évolutions de pratique médicale. Du point de vue des modes de détection et de prise en

charge médicale de l'endométriose, les recommandations de la Haute Autorité de santé, qui marquent un changement de pratique, datent de décembre 2017 [14], à la toute fin de notre période d'étude. Toutefois, il est possible que des praticiens aient anticipé ces recommandations, par exemple en détectant plus fréquemment l'endométriose à partir des IRM pelviennes, ce qui a pu augmenter leur prise en charge hospitalière. Pour rechercher des arguments en faveur ou non d'une telle évolution de pratique durant la période d'étude, nous avons réalisé des analyses complémentaires présentées en Annexe 1 qui seront discutées et au paragraphe 4.2.3.

Les tendances spatiales et spatio-temporelles pourraient aussi être influencées par de tels facteurs, notamment du fait de pratiques plus interventionnistes de certaines équipes ou de certains centres experts, ou une tendance accrue des praticiens de ville dans certains territoires à détecter la pathologie et à orienter les femmes vers ces centres où il existe une offre de prise en charge spécifique. C'est pourquoi nous avons utilisé plusieurs méthodes présentées en Annexes 3 et 4 pour tenter de prendre en compte ce phénomène et qui seront discutées au paragraphe 4.2.4.3.

Une des limites de l'étude est l'absence de vérification à la source des erreurs de codage des diagnostics, qui ne sont pas rares (voir l'exemple des urgences gynécologiques [15]). Le fait que des codes d'endométrioses soient retrouvés à des âges extrêmes (99 ans) peut suggérer un certains taux d'erreur de codage avec des codes proches. Néanmoins comme l'indicateur secondaire, qui est plus spécifique, donne des résultats spatiaux (présentés en Annexe 4 et discutés au paragraphe 4.2.4.3) proches de l'indicateur principal, cela laisse supposer que ces erreurs de codage n'influencent pas de façon déterminante les résultats. Par ailleurs, dans le cadre d'un suivi épidémiologique, si l'erreur est stable dans le temps et homogène sur l'ensemble du territoire, les tendances ne sont pas biaisées.

## **4.2 Interprétation des résultats et hypothèses**

### **4.2.1 Taux d'incidence en France**

Le taux brut d'incidence de l'endométriose prise en charge à l'hôpital sur la période 2011-2017, que nous avons estimé en utilisant l'indicateur principal, le plus sensible, est de 9,85/10 000 personnes-années chez les femmes de 10 ans et plus, et il est de 12,9/10 000 PA chez les femmes de 10 à 49 ans.

Une méta-analyse publiée très récemment [16] estime le taux d'incidence poolé issu des études réalisées à partir de données hospitalières à 13,6 /10 000 PA (95% IC : 10,9 ;16,3), ce qui situe la France dans l'intervalle de confiance, avec une valeur très proche de la valeur poolée. Cependant, les tranches d'âge considérées dans chaque étude, et prises en compte dans cette méta-analyse, n'étaient pas toutes identiques (quatre autour de 15-49 ans, et deux incluant des femmes au-delà de 69 et 83 ans) et celle retenue pour l'estimation poolée n'est pas précisée. Les études incluses étaient au nombre de 6 et les populations étaient étudiées dans différentes périodes situées entre 1981 et 2016.

On peut remarquer l'inclusion d'une étude française récente [17], dont l'objectif était l'estimation de la prévalence, et non de l'incidence. La prévalence ainsi calculée durant la période 2008-2012 chez les femmes de 15 à 49 ans était de 0,9% en couvrant la France métropolitaine et La Réunion. Il s'agit d'une prévalence cumulée sur une période d'étude de cinq ans, à partir de laquelle un taux d'incidence annuel a été estimé par les auteurs de la méta-analyse, à 11/10 000 (10,1 ; 12), ce qui est assez proche de notre estimation, pour une tranche d'âge presque identique et une période antérieure.

Les taux annuel d'incidence observés dans les cinq autres études prises en compte, réalisées en Islande [18], Finlande [19], Italie [20, 21], et Canada [22] sont dans le même ordre de grandeur que notre résultat. Les méthodes utilisées et les tranches d'âge ne sont pas exactement les mêmes, avec des critères d'inclusion plus ou moins restrictifs, ce qui peut

expliquer au moins en partie les différences.

Enfin, deux études avec estimation de l'incidence nationale à partir de données hospitalières, non incluses dans cette méta-analyse, ont été publiées très récemment. Une étude Coréenne

[23] donne un taux d'incidence de 16,9/ 10 000 chez les femmes de 15 à 54 ans, en 2013 et une étude anglaise [24] estime le taux d'incidence à 14,6/10 000 chez les femmes de 12 à 54 ans entre 2000 et 2010. Ici encore, les tranches d'âges utilisées et les méthodes ne sont pas tout à fait les mêmes, mais ces résultats restent dans le même ordre de grandeur.

Il est intéressant de noter que la méta-analyse précédemment citée conclut à un taux d'incidence variant de 14/10 000 (données hospitalières) à 35/10 000 (études de cohorte). Selon ces résultats, il faudrait donc multiplier par 2,5 le taux d'incidence hospitalière pour approcher le taux d'incidence en population générale, ce qui aboutirait à un taux d'environ 32/10 000 chez les femmes de 10 à 49 ans en France.

#### 4.2.2 Distribution selon l'âge

La classe d'âge 25-49 ans est celle qui représente le plus grand nombre de cas d'endométriose hospitalisés en France (68,3%), alors que seulement 4% des cas sont observés avant l'âge de 25 ans. Ces données pourraient en partie refléter un diagnostic tardif, plusieurs années s'écoulant entre l'apparition des symptômes et le diagnostic histologique de certitude, et/ou le fait que le diagnostic est souvent réalisé à l'occasion d'un bilan de fertilité, rarement effectué avant 25 ans. Comme il y a aussi une tendance à éviter la chirurgie à cet âge, on peut se demander si une partie des données observées aux âges plus élevés ne sont pas le résultat de cette sous-estimation chez les plus jeunes. Par ailleurs l'accès aux soins est plus limité chez les étudiantes et la maladie peut ne pas être encore suffisamment développée pour être visible sur les examens d'imagerie.

Les cas observés avant 25 ans sont essentiellement des cas « hors adénomyose », bien que pas exclusivement (Figures 2 et 3). Pour ces cas la médiane est de 35 ans (avec un pic entre 30 et 35 ans), contre 48 ans (avec un pic entre 45 et 50 ans) pour les cas « adénomyose ». En effet, l'adénomyose utérine interne est liée à l'âge et à la parité et se distingue de l'endométriose externe que l'on observe chez la femme plus jeune. L'étiopathogénie de ces deux formes d'endométriose semble différente, même si des caractéristiques développementales communes existent [25].

Les données françaises sont très similaires du point de vue de la distribution par âge à celles de l'étude italienne réalisée avec des données hospitalières sur la période 2011-2013, à l'échelle d'une région du nord-est de l'Italie, le Frioul-Vénétie julienne [20].

En revanche, les cas incidents d'adénomyose dans cette étude italienne ne représentent que 28% des cas alors que dans notre étude, les cas « adénomyose » représentent 59% des cas. Cependant, dans l'étude italienne, la définition des cas d'adénomyose est différente et nécessite un acte d'hystérectomie, ce qui n'est pas le cas pour notre indicateur. De plus, le diagnostic histologique de l'adénomyose effectué à partir de pièces d'hystéro résection repose sur des critères obligatoirement moins stricts que sur des pièces d'hystérectomie, ce qui peut « élargir » la définition de cas.

En France, la prépondérance des cas codés « N800 isolé » (59% des cas) par rapport aux cas « non N800 isolé » (41%), pourrait s'expliquer par un codage sous ce premier intitulé de cas d'endométriose de l'utérus qui ne sont pas seulement des cas d'adénomyose (aussi appelée endométriose interne) mais également des cas d'endométriose utérine externe (comme l'autorise l'intitulé de ce code), et qui seraient plutôt observés chez des femmes assez âgées, vu la distribution par âge. Ceci pourrait refléter ici encore le retard au diagnostic chez les femmes jeunes. Cette distribution pourrait également refléter une plus grande fréquence de cas symptomatiques, aboutissant à une hospitalisation, parmi ces cas « N800 isolé », dont beaucoup sont probablement associés à des hystérectomies, que ce soit pour adénomyose

ou pas.

L'une des observations de l'étude italienne est l'existence d'un nombre non négligeable de cas (adénomyose ou pas) observés au-delà de l'âge de la ménopause, contrairement à ce que l'on pensait. Nos résultats le confirment, puisque 27,8% des cas français sont observés au-dessus de 50 ans. Les auteurs italiens soulignent que les implants d'endométriose pourraient être toujours potentiellement actifs après la ménopause et être réactivés en présence de certaines hormones [20, 26], une interprétation à rapprocher de l'hypothèse d'un développement de l'endométriose symptomatologique en deux étapes, que nous détaillerons au paragraphe 4.2.4.1, sur la plausibilité d'une contribution environnementale au risque d'endométriose.

### **4.2.3 Évolution temporelle du risque d'endométriose prise en charge à l'hôpital**

Le risque d'endométriose prise en charge à l'hôpital chez les femmes de 10 ans et plus a significativement augmenté de 2011 à 2017 en France, de 1,2% par an. Cette augmentation est cohérente avec l'augmentation de la prévalence hospitalière en France observée dans une étude française précédente utilisant les mêmes codes CIM 10 durant la période 2008-2012 [17].

Dans notre étude, cette augmentation ne semble pas linéaire (Figure 4) et la courbe d'évolution présente plusieurs cassures entre 2012 et 2015, non expliquées à ce stade. Elle est essentiellement due au risque augmenté dans la tranche d'âge 25-49 ans, alors que l'on n'observe pas d'augmentation significative chez les 10-24 ans et une augmentation non significative chez les 50 ans et plus. L'augmentation du risque semble particulièrement liée aux cas « adénomyose », avec une augmentation de 15%, mais elle est aussi significative pour les cas hors adénomyose (+3,8%). Cette augmentation du risque pour les cas hors adénomyose pourrait concerner plutôt des cas moins bien caractérisés, identifiés de manière moins spécifique. En effet on n'observe pas d'augmentation globale pour l'indicateur secondaire qui repère des types spécifiques d'endométriose, et qui n'inclut pas les cas l'adénomyose (Annexe 4). La durée de notre période d'étude, huit ans, limite probablement la capacité à identifier une tendance moins marquée par rapport aux cas « adénomyose ».

Selon les co-auteurs experts, il est possible que cette augmentation soit en partie liée à la pratique de plus en plus fréquente de l'IRM pelvienne, encouragée par la description des signes radiologiques en IRM de l'endométriose [27-29]. Toutefois cette méthode non invasive de diagnostic, recommandée par la HAS en décembre 2017 [14] n'était pas encore généralisée dans notre période d'étude et, en ce qui concerne l'adénomyose, il n'y a pas de description consensuelle des signes à l'IRM [30].

Afin de documenter cette hypothèse, nous avons cherché à identifier, parmi les cas, ceux qui avaient eu une IRM pelvienne dans les six mois avant ou trois mois après leur hospitalisation (Annexe 1). Nous avons pu le faire pour les IRM pelviennes réalisées en soins de ville et en consultation externe des hôpitaux privés. Nous avons effectivement observé une augmentation constante de la proportion de ces IRM associées aux cas d'endométriose. Il y a bien une augmentation sur la période : elle est de 69%.

De plus, nous avons examiné (Annexe 4) comment évoluaient les taux d'incidence des 7 types spécifiques d'endométriose de l'indicateur secondaire : kyste endométriosique de l'ovaire, endométriose superficielle, endométriose profonde de la cloison rectovaginale, endométriose intestinale, endométriose urétérale, endométriose vésicale, endométriose pariétale. Le taux d'incidence n'augmente pas, et même diminue, pour le kyste endométriosique de l'ovaire, en principe non influencé par la pratique de l'IRM. En revanche il augmente pour l'endométriose intestinale, dont le diagnostic pourrait être influencée par cette pratique.

Outre le rôle possible de l'IRM, d'autres hypothèses peuvent être envisagées pour expliquer les évolutions divergentes des types spécifiques d'endométriose. Elles pourraient refléter des évolutions de pratique : traitement médical plus fréquent des kystes endométriosiques aux dépens de la chirurgie ou meilleure reconnaissance par le chirurgien de l'atteinte rectale,

avec augmentation des gestes de résection, ce qui a pour effet de confirmer l'atteinte rectale. Pour certains, il y aurait une évolution du spectre de la maladie vers des formes plus graves. Autre hypothèse : la baisse de l'incidence des kystes endométriosiques serait le miroir de l'augmentation des autres catégories, car la chirurgie d'une endométriose profonde ou rectales'accompagne souvent de celle des kystes associés, alors que les patientes sont classées dans les catégories chirurgie intestinale ou profonde.

Par ailleurs, le fait que l'augmentation du risque soit majoritairement liée aux cas « adénomyose », tranche avec le fait qu'on n'observe pas d'augmentation significative du risque chez les femmes de 50 ans et plus, en principe plus concernées par l'adénomyose. En effet cette pathologie est considérée par certains comme un processus accompagnant le vieillissement de l'utérus. Mais la symptomatologie s'observe plutôt en pré-ménopause et ensuite sa fréquence diminue, ce qui pourrait expliquer la tendance observée chez les plus de 50 ans.

Les données de notre étude montrent que l'adénomyose n'est pas restreinte aux femmes plus âgées : la distribution par âge des cas « adénomyose » (Figure 2) indique une répartition dans toutes les classes d'âge, relativement symétrique autour du pic. Cependant, pour certains experts co-auteurs, il pourrait exister une surestimation de ce diagnostic chez les femmes jeunes, d'une part car le codage « N800 » peut être parfois un codage de facilité, et d'autre part car il n'existe pas de critères consensuels de diagnostic pour l'adénomyose à l'IRM, comme indiqué plus haut.

Enfin, les tendances temporelles observées peuvent être influencées par la sensibilisation des femmes et du corps médical, car cette pathologie peut être asymptomatique, tout en retentissant sur la fertilité. Durant la période d'étude, des associations comme Endofrance, créée en 2005, Endomind en 2014 et Info-Endométriose en 2015, ont contribué à mieux la faire connaître et détecter en France. Toutefois, la première campagne nationale d'information et de sensibilisation à l'endométriose n'a été lancée qu'en 2016, à la fin de notre période d'étude.

Dans la littérature internationale, les études sur les tendances temporelles de l'incidence de l'endométriose donnent des résultats divergents en fonction des pays et des périodes d'étude. Une revue très récente [31], identifie une étude (en Israël) suggérant une augmentation d'incidence, deux études (en Israël et en Finlande) rapportant une baisse et trois études (en Suisse, Islande et États-Unis) concluant à une stabilité.

Si l'on sélectionne uniquement les études sur l'incidence réalisées à partir de données hospitalières en population générale, nous retenons l'étude finlandaise qui met en évidence une baisse de l'incidence, entre 1987 et 2012 [19], et l'étude islandaise [18], menée de 1981 à 2000, qui n'est pas concluante sur cet aspect. Enfin, on peut ajouter l'étude coréenne [23] publiée en 2020, qui analyse les tendances de l'incidence de l'endométriose, sur la période 2003-2013, à partir d'un échantillon représentatif de femmes suivies au sein du système national de santé. Les auteurs ne retrouvent pas d'augmentation significative chez les patientes de 15 à 54 ans. En revanche, une augmentation significative du taux d'incidence est observée chez les femmes plus jeunes, dans les tranches d'âge 15-19 ans et 20-24 ans, ce qui n'est pas le cas dans notre étude : cela pourrait refléter un sous-diagnostic dans ces tranches d'âge en France, comme déjà évoqué. Au total, la littérature ne permet pas vraiment de conclure sur ce sujet.

**La tendance temporelle à l'augmentation du risque d'endométriose prise en charge à l'hôpital sur la période d'étude en France est essentiellement observée dans la tranchée d'âge 25-49 ans et elle est significative pour les cas « adénomyose » et « hors adénomyose ». Elle pourrait refléter une réelle augmentation d'incidence de la maladie, cohérente avec la perception de nombreux cliniciens. Mais d'autres facteurs, probablement intriqués, ont pu jouer un rôle : sensibilisation accrue des patientes et des praticiens, recours de plus en plus fréquent à l'IRM pour la détection, augmentation des prises en charges hospitalières de cas d'adénomyose et de cas moins bien**

caractérisés, évolution des pratiques chirurgicales, évolution du spectre de la maladie. Le fait que cette tendance ne soit pas observée pour les femmes plus jeunes reflète peut-être un sous diagnostic chez celles-ci.

#### 4.2.4 Tendances spatio-temporelles et spatiales

##### 4.2.4.1 Plausibilité d'une contribution environnementale au risque observé et intérêts des analyses spatiales

Si les causes de l'endométriose sont largement inconnues, sous l'hypothèse d'une contribution environnementale liée aux perturbateurs endocriniens, on peut penser que l'exposition déterminante se produit plutôt dans les phases précoces du développement. En effet l'américaine Germaine Buck-Louis a inclus l'endométriose dans le cadre du syndrome de dysgénésie ovarienne [32]. Ce syndrome serait, pour les femmes, le miroir du syndrome de dysgénésie testiculaire, désignant un trouble du développement des organes génitaux masculins favorisé par l'exposition précoce aux PE, aboutissant à diverses pathologies pouvant réduire la fertilité à l'âge adulte. Ces deux syndromes illustrent le concept d'origine développementale de la santé et des maladies (DOHaD) [33].

Dans la lignée de cette hypothèse développementale, il a été récemment observé que les cas d'endométriose étaient associés à une distance ano-génitale réduite chez les femmes [34]. L'utilisation de cet indicateur anthropométrique, mesurable par IRM, pourrait même être prometteuse en matière de diagnostic non invasif de l'endométriose [35]. Or, la distance ano-génitale serait un indicateur du niveau d'imprégnation prénatale aux hormones sexuelles chez les mâles, durant une fenêtre particulière de programmation où le fœtus est sensible aux perturbateurs endocriniens de la reproduction, d'où son intérêt dans la problématique des troubles associés aux PE [4]. Dans les modèles expérimentaux, la distance ano-génitale à la naissance chez les mâles reflète l'exposition hormonale durant la vie prénatale et prédit la distance ano-génitale chez l'adulte [36]. Cette piste développementale, avec susceptibilité prénatale aux PE, pourrait éventuellement s'appliquer à l'endométriose, qui semble partager avec la cryptorchidie la même caractéristique anthropométrique de diminution de la distance ano-génitale.

Toutefois, dans le cas de l'endométriose, certains auteurs argumentent l'hypothèse que le déclenchement de la maladie nécessiterait deux étapes : soit une étape développementale précoce et une étape à l'âge adulte [37, 38], soit une étape d'initiation et une étape de promotion comme pour les tumeurs cancéreuses [39]. De ce fait, il est plausible qu'une exposition aux PE récente, contemporaine de la date du séjour hospitalier, puisse contribuer au risque d'endométriose symptomatique et prise en charge à l'hôpital. D'où l'intérêt de l'analyse des tendances spatiales de l'endométriose au moyen de notre indicateur, à la recherche d'hypothèses environnementales géographiquement déterminées.

Le poids des preuves sur le lien entre endométriose et PE semble plus fort pour certaines familles de substances chimiques, identifiées dans notre premier rapport [3] et est confirmé dans une revue de la littérature très récente [40] : bisphénol A, phthalates, dioxines, Polychlorobiphényles (PCBs), et pesticides organochlorés. Le rôle des trois dernières familles chimiques a encore été récemment argumenté [41, 42].

En ce qui concerne le lien avec les pesticides, les mécanismes possibles ont été revus récemment dans une expertise collective de l'Inserm [43]. Quant au lien possible avec des expositions industrielles, il est suggéré dans une récente étude écologique italienne [44]. Mais cette étude descriptive ne permet pas de développer à ce stade de discussion sur les hypothèses environnementales plausibles.

##### 4.2.4.2 Discussion des tendances spatio-temporelles

Avec l'indicateur principal, l'évolution du risque est particulièrement hétérogène suivant les départements (Figure 11). Un peu plus de la moitié d'entre eux présentent une pente



supérieure à 1 et un peu moins de la moitié présentent une pente inférieure à 1. La période d'étude semble trop courte pour pouvoir interpréter ces tendances spatio-temporelles hétérogènes.

L'analyse de l'évolution des niveaux de risque (Figure 12) fait ressortir quelques départements qui se trouvent constamment au-dessus du niveau de risque national (Corrèze, Gironde, Landes, Hérault, La Réunion, Martinique) durant la période d'étude, ou en-dessous (Finistère, Guyane).

Les départements constamment au-dessus du niveau de risque national se trouvent parmi ceux qui affichent les niveaux de risque les plus élevés dans les modélisations spatiales à l'échelle départementale sur la période d'étude (Figure 6). Les niveaux estimés les plus élevés (RR de 1,7 à 2,1) sont observés en Corrèze et en Haute-Vienne. Suivent ensuite (RR de 1,5 à 1,7) les départements de la Gironde, des Deux-Sèvres, de la Meuse et le Territoire de Belfort. Puis (RR de 1,1 à 1,3) suivent les départements de la Seine-Maritime, l'Eure-et-Loir, la Marne, la Meurthe-et-Moselle, le Doubs, le Puy-de-Dôme, les Bouches-du-Rhône, les Alpes-de-Haute-Provence et, pour les départements ultra-marins, La Réunion et la Martinique.

La Figure 13, qui présente les tendances spatiales à l'échelle communale en France métropolitaine, précise les zones de risque élevé, en identifiant le pourtour de grandes villes comme Strasbourg, Lille, Valenciennes, Nantes, ou Marseille.

Cette hétérogénéité spatiale, avec des zones de sur-risque dispersées en France Métropolitaine, pourrait refléter par endroits, une détection et une prise en charge hospitalière de l'endométriose particulièrement élevée, du fait de la présence de centres experts spécialisés qui favorisent la sensibilisation des médecins de ville à l'endométriose, alors que dans d'autres zones, cette détection et cette prise en charge serait insuffisante.

#### 4.2.4.3 Discussion des tendances spatiales à l'échelle départementale

Pour examiner cette possibilité, nous avons utilisé plusieurs méthodes, décrites ci-dessous.

Les gynécologues et les gynécologues obstétriciens sont les professionnels de santé impliqués dans la détection et la prise en charge chirurgicale de l'endométriose. Or, ces professionnels de santé sont inégalement répartis sur le territoire, ce qui est susceptible d'entraîner des inégalités géographiques de détection et de prise en charge. L'analyse a donc été ajustée sur la densité de ces médecins, afin de savoir si les résultats étaient modifiés. Cette analyse a été réalisée avec des données disponibles pour les années 2011 à 2016. Elles proviennent du répertoire partagé des professionnels de santé (RPPS). La densité est calculée pour 100 000 femmes de 10 ans ou plus. Nous avons ajusté l'analyse sur la densité départementale des professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de l'endométriose et nous n'avons pas mis en évidence d'effet sur la répartition spatiale au niveau du département (données non présentées). Toutefois, au niveau local, la présence ou pas de praticiens spécialisés a pu jouer un rôle, notamment outre-mer. Par exemple la surincidence observée à La Réunion a pu être influencée par le fait que deux spécialistes hospitaliers de l'endométriose ont été nommés dans la période d'étude contre aucun auparavant. Une telle influence explique peut-être aussi la différence de taux d'incidence observée entre la Martinique et la Guadeloupe, alors que leur population et leur environnement sont similaires.

Nous avons listé et cartographié les centres experts ou les centres connus pour prendre en charge beaucoup de cas d'endométriose signalés par les co-auteurs cliniciens et nous les avons localisés sur la carte des tendances spatiales à l'échelle départementale (Annexe 2). Il en ressort que sur les 16 départements estimés avec un risque élevé (RR de 1,3 à 2,1), 8 présentent des centres identifiés pour la prise en charge de l'endométriose, soit la moitié. Toutefois, dans la région parisienne, où sont localisés 6 centres experts, dont 4 à Paris intra-muros, on n'observe pas de sur-risque marqué. Il existe un sur-risque modéré dans les Yvelines et l'Essonne, peut-être en lien avec les deux centres experts localisés dans les Yvelines. Par ailleurs, dans trois autres départements incluant un centre expert répertorié (Ille-

et-Vilaine, Maine-et-Loire et Vienne), on ne note pas de sur-risque.

Nous avons également tenté de prendre en compte un éventuel « effet centre », et un effet « inégalités de l'offre de soins » en ajustant la cartographie des risques d'endométriose sur l'incidence départementale des kystes non-endométriosiques, chez les femmes de 10 ans et plus (Annexe 3). Cette pathologie a été sélectionnée car elle est prise en charge par les mêmes spécialistes hospitaliers. Si l'on compare le résultat avec la Figure 6, on observe que les seuls changements interviennent dans le nord de la France : le risque est atténué (tout en restant supérieur à 1) en Seine-Maritime, ainsi que dans la Meuse, Marne et Meurthe-et-Moselle. Partout ailleurs, la carte ne change pas. L'effet centre/offre de soins influence les tendances spatiales dans ces départements du nord, mais ne semble pas être mis en évidence ailleurs, du moins avec cette méthode. Il ne semble donc pas expliquer les tendances géographiques, mais juste les influencer quantitativement dans certaines régions.

De plus, il pourrait aussi exister au niveau géographique des pratiques différentes de prise en charge et de codage des pathologies, un phénomène connu mais difficile à quantifier et à objectiver. C'est pourquoi nous avons répliqué les analyses spatiales en utilisant l'indicateur secondaire, mis au point dans la première étape de ce travail [3]. Cet indicateur, plus spécifique, est supposé moins dépendant des pratiques de prise en charge et de codage, car il identifie des pathologies bien définies, associées à des actes relativement standardisés. Nous avons cartographié le risque chez les femmes de 10 ans et plus (Annexe 4).

En comparant avec la Figure 6, on constate aussi que le risque est atténué dans les mêmes départements que précédemment du nord de la France, ainsi que dans les Deux-Sèvres, la Haute-Vienne, la Gironde et les Alpes-de-Haute-Provence. En revanche il est accentué en Moselle, Yvelines, Loire-Atlantique, dans l'Allier, le Puy-de-Dôme, la Loire, le Lot, l'Ariège, la Haute-Garonne, en Ardèche, dans la Drôme et l'Hérault. Le niveau de risque ne change pas en Corrèze, dans les Bouches-du-Rhône en Martinique et à La Réunion. L'ajustement sur les kystes non endométriosiques, ne modifie pas la cartographie. On peut supposer que les résultats sont plus robustes, moins influencés par les pratiques chirurgicales, et/ou de codage, dans les départements où le niveau de risque apparaît inchangé. On notera toutefois que dans 3 sur 4 des départements inchangés, il existe un centre expert ou un centre connu de prise en charge de l'endométriose.

**À l'échelle départementale, ces différentes analyses font ressortir une hétérogénéité spatiale du risque d'endométriose hospitalisée, avec des zones de sur-risque dispersées sur l'ensemble du territoire. Cette hétérogénéité ne semble qu'en partie expliquée par l'influence de l'offre de soins, qui par ailleurs peut s'étendre au-delà des départements. Cette influence semble liée partiellement à l'existence et à la localisation de certains centres experts ou connus sur la prise en charge de l'endométriose, et non à la répartition des spécialistes en gynécologie et obstétrique, supposés actifs en termes de détection de la maladie. Il existe aussi probablement des différences spatiales de pratiques de prise en charge chirurgicale et de codage, qui amplifient ou atténuent les tendances observées.**

**Ces données soulèvent la question d'une sous-détection ou moins bonne prise en charge de l'endométriose dans certains territoires dépourvus de centres experts. Enfin, l'offre de soins concernant l'endométriose a été stable sur la période d'étude, ce qui a pu augmenter les délais de prise en charge et masquer une éventuelle évolution épidémiologique de la maladie dans certains endroits.**

#### **4.2.4.4 Discussion sur les tendances spatiales départementales suivant les tranches d'âge**

La comparaison des tendances spatiales selon les différentes tranches d'âge (Figures 7,8,9 et 10) fait apparaître quelques points intéressants, mais difficiles à interpréter. Le sur-risque observé à La Réunion, où est situé un centre expert, semble concentré sur les tranches d'âge jeunes et n'apparaît plus chez les plus de 50 ans. Ceci est observé également dans les Alpes-

Maritimes, en Allier et en Moselle, et à un moindre degré en Martinique et en Haute-Corse, départements où ne sont pas signalés des centres experts. En revanche, le sur-risque en Bas-Rhin, avec présence d'un centre expert, n'apparaît que pour les plus de 50 ans.

#### 4.2.4.5 Discussion des tendances spatiales à l'échelle communale

Si l'hétérogénéité spatiale observée à l'échelle départementale apparaît influencée par endroits par la localisation de centres experts, ce facteur ne semble expliquer qu'une partie des résultats, ce qui est illustré par l'absence de risque marqué en région parisienne et la stabilité des résultats ajustés sur la fréquence des kystes non-endométriosiques.

L'hétérogénéité spatiale du risque d'endométriose en France, observée plus en détails à l'échelle communale (Figure 13), nous a incité à réaliser une détection exploratoire de clusters, afin de mieux cerner les zones de sur-risque d'endométriose. Conformément à nos objectifs, cette étape pouvait aider à approfondir la discussion des hypothèses environnementales géographiquement déterminées, comme cela a été fait récemment pour une autre pathologie en lien possible avec les perturbateurs endocriniens, la cryptorchidie [45, 46]. Les éléments de littérature précédemment évoqués en faveur d'un rôle possible d'une exposition hormonale récente dans le déclenchement de formes symptomatologiques d'endométriose argumentent également l'intérêt de cette étape. Les méthodes et résultats de cette analyse complémentaire figurent en Annexe 5.

Au vu des résultats, qui semblent au moins partiellement influencés par la présence de centres experts, nous ne pouvons pas clairement dégager d'hypothèses environnementales à ce stade, et il nous a paru prématuré de les présenter en détails. Grâce à cette première étude descriptive sur les indicateurs sanitaires, les hypothèses environnementales pourront être évaluées dans une étape ultérieure, notamment au moyen d'études écologiques utilisant des indicateurs géographiques d'exposition.

## 5. CONCLUSION

Cette étude présente pour la première fois des données nationales et robustes sur l'incidence et les tendances temporelles et spatiales du risque d'endométriose prise en charge à l'hôpital, sur la période 2011-2017. Ces données, qui ne prennent en compte que les cas hospitalisés, sous-estiment par construction l'incidence réelle et le problème de santé publique, mais elles permettent un suivi épidémiologique pérenne, et des analyses spatiales à une échelle fine. Elles seront également précieuses pour estimer le fardeau hospitalier de l'endométriose en France.

On observe une augmentation du risque d'endométriose prise en charge à l'hôpital sur la période d'étude, qui peut refléter une réelle augmentation d'incidence, mais aussi l'influence d'autres facteurs comme une sensibilisation accrue des patientes et des praticiens et un recours de plus en plus fréquent à l'IRM pour la détection. La tendance à l'augmentation du risque n'est pas observée chez les femmes jeunes, ce qui reflète peut-être un sous diagnostic chez celles-ci.

L'hétérogénéité spatiale, avec des zones de sur-risque dispersées sur le territoire, semble au moins partiellement influencée par des disparités de prise en charge, déterminées par la proximité de centres experts ou connus en matière d'endométriose. De ce fait, cette étude descriptive ne permet pas de développer à ce stade une discussion sur les hypothèses environnementales, qui sont une des causes possibles. Elle ouvre toutefois la voie à la réalisation d'études ultérieures pour explorer les aspects environnementaux à l'échelle géographique.

Cette étude fournit les premiers résultats de la surveillance épidémiologique de l'endométriose en France par Santé publique France, qui a vocation à perdurer et à s'enrichir, et à s'inscrire en complément d'autres approches, en particulier ambulatoires, de l'étude de l'endométriose.

# Références bibliographiques

1. Le Moal J., Rigou A., De Crouy-Chanel P., Gorla S., Rolland M., Wagner V. Analyse combinée des quatre indicateurs du syndrome de dysgénésie testiculaire en France, dans le contexte de l'exposition aux perturbateurs endocriniens: cryptorchidies, hypospadias, cancer du testicule et qualité du sperme. Bull Epidemiol Hebd. 2018;22-23:452-63.  
<https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/perturbateurs-endocriniens/documents/article/analyse-combinee-des-quatre-indicateurs-du-syndrome-de-dysgenesie-testiculaire-en-france-dans-le-contexte-de-l-exposition-aux-perturbateurs-endocr>
2. Gouvernement français. Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens.  
<https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/les-plans-nationaux-sante-environnement/article/deuxieme-strategie-nationale-sur-les-perturbateurs-endocriniens-2019-20222019>.
3. Rigou A, Chesneau J, Canis M, Daraï E, Fauconnier A, Balestier A, et al. Étude de faisabilité de la surveillance épidémiologique de l'endométrirose en France et premières estimations d'incidence. Santé publique France; 2021.
4. Le Moal J, Sharpe RM, Jvarphirgensen N, Levine H, Jurewicz J, Mendiola J, et al. Toward a multi-country monitoring system of reproductive health in the context of endocrine disrupting chemical exposure. Eur J Public Health. 2016;26(1):76-83.
5. Rochebrochard EDL. Les âges à la puberté des filles et des garçons en France. Mesures à partir d'une enquête sur la sexualité des adolescents. Population 1999:pp. 933-62
6. Blangiardo M, Cameletti M. Spatial and Spatio-temporal Bayesian Models with R - INLA. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015.
7. Knorr-Held L. Bayesian modelling of inseparable space-time variation in disease risk. Stat Med. 2000;19(17-18):2555-67.
8. Besag J, York J, Mollié A. A Bayesian image restoration, with two applications in spatial statistics. Annals of the Institute of Statistics and Mathematics. 1991;43:1-59.
9. Bernardinelli L, Clayton D, Pascutto C, Montomoli C, Ghislandi M, Songini M. Bayesian analysis of space-time variation in disease risk. Stat Med. 1995;14(21-22):2433-43.
10. Leroux B., Lei X., Breslow N. Statistical models in epidemiology, the environment and clinical trials. Estimation of disease rates in small areas: a new mixed model for spatial dependence. New York: Springer Verlag; 1999.
11. Riebler A, Sorbye SH, Simpson D, Rue H. An intuitive Bayesian spatial model for disease mapping that accounts for scaling. Stat Methods Med Res. 2016;25(4):1145-65.
12. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. American journal of epidemiology. 2004;160(8):784-96.
13. Abbas S, Ihle P, Koster I, Schubert I. Prevalence and incidence of diagnosed endometriosis and risk of endometriosis in patients with endometriosis-related symptoms: findings from a statutory health insurance-based cohort in Germany. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2012;160(1):79-83.
14. Haute Autorité de santé. Prise en charge de l'endométrirose. 2017.
15. Fermat M, Fauconnier A, Brossard A, Razafimamonjy J, Fritel X, Serfaty A. Detection of complicated ectopic pregnancies in the hospital discharge database: A validation study. PLoS one. 2019;14(6):e0217674.
16. Sarria-Santamera A, Orazumbekova B, Terzic M, Issanov A, Chaowen C, Asunsolo- Del-

Barco A. Systematic Review and Meta-Analysis of Incidence and Prevalence of Endometriosis. *Healthcare (Basel)*. 2020;9(1).

17. von Theobald P, Cottenet J, Iacobelli S, Quantin C. Epidemiology of Endometriosis in France: A Large, Nation-Wide Study Based on Hospital Discharge Data. *BioMed research international*. 2016;2016:3260952.

18. Gylfason JT, Kristjansson KA, Sverrisdottir G, Jonsdottir K, Rafnsson V, Geirsson RT. Pelvic endometriosis diagnosed in an entire nation over 20 years. *American journal of epidemiology*. 2010;172(3):237-43.

19. Saavalainen L, Tikka T, But A, Gissler M, Haukka J, Tiitinen A, et al. Trends in the incidence rate, type and treatment of surgically verified endometriosis - a nationwide cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97(1):59-67.

20. Morassutto C, Monasta L, Ricci G, Barbone F, Ronfani L. Incidence and Estimated Prevalence of Endometriosis and Adenomyosis in Northeast Italy: A Data Linkage Study. *PloS one*. 2016;11(4):e0154227.

21. Migliaretti G, Deltetto F, Delpiano EM, Bonino L, Berchiolla P, Dalmaso P, et al. Spatial analysis of the distribution of endometriosis in northwestern Italy. *Gynecol Obstet Invest*. 2012;73(2):135-40.

22. Weir E, Mustard C, Cohen M, Kung R. Endometriosis: what is the risk of hospital admission, readmission, and major surgical intervention? *J Minim Invasive Gynecol*. 2005;12(6):486-93.

23. Kim H, Lee M, Hwang H, Chung YJ, Cho HH, Yoon H, et al. The estimated prevalence and incidence of endometriosis with the Korean National Health Insurance Service-National Sample Cohort (NHIS-NCS): A National Population-based Study. *J Epidemiol*. 2020.

24. Cea Soriano L, Lopez-Garcia E, Schulze-Rath R, Garcia Rodriguez LA. Incidence, treatment and recurrence of endometriosis in a UK-based population analysis using data from The Health Improvement Network and the Hospital Episode Statistics database. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2017;22(5):334-43.

25. Guo SW. The Pathogenesis of Adenomyosis vis-a-vis Endometriosis. *J Clin Med*. 2020;9(2).

26. Draghici IM, Draghici L, Cojocaru M, Gorgan CL, Vrabie CD. The immunoprofile of interstitial Cajal cells within adenomyosis/endometriosis lesions. *Rom J Morphol Embryol*. 2015;56(1):133-8.

27. Bazot M, Beldjord S, Jarbouli L, Ferrier C, Bendifallah S, Darai E. Value of 3D MRI and Vaginal Opacification for the Diagnosis of Vaginal Endometriosis. *Front Surg*. 2020;7:614989.

28. Bazot M, Darai E. Diagnosis of deep endometriosis: clinical examination, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and other techniques. *Fertility and sterility*. 2017;108(6):886-94.

29. Bazot M, Kermarrec E, Bendifallah S, Darai E. MRI of intestinal endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021;71:51-63.

30. Bazot M, Darai E. Role of transvaginal sonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of uterine adenomyosis. *Fertility and sterility*. 2018;109(3):389-97.

31. Ghiasi M, Kulkarni MT, Missmer SA. Is Endometriosis More Common and More Severe Than It Was 30 Years Ago? *J Minim Invasive Gynecol*. 2020;27(2):452-61.

32. Buck Louis G.M., Cooney M.A., Peterson C.M. The ovarian dysgenesis syndrome. *Journal of Developmental Origin of Health and Disease*. 2011;2(1):25-35.

33. Barker DJ. A new model for the origins of chronic disease. *MedHealth Care Philos*. 2001;4(1):31-5.

34. Sanchez-Ferrer ML, Mendiola J, Jimenez-Velazquez R, Canovas-Lopez L, Corbalan-Biyang S, Hernandez-Penalver AI, et al. Investigation of anogenital distance as a diagnostic tool in endometriosis. *Reprod Biomed Online*. 2017;34(4):375-82.
35. Crestani A, Abdel Wahab C, Arfi A, Ploteau S, Kolanska K, Breban M, et al. A short anogenital distance on MRI is a marker of endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2021;2021(1):hoab003.
36. Sharpe RM. Androgens and the masculinization programming window: human-rodent differences. *Biochem Soc Trans*. 2020;48(4):1725-35.
37. Crain DA, Janssen SJ, Edwards TM, Heindel J, Ho SM, Hunt P, et al. Female reproductive disorders: the roles of endocrine-disrupting compounds and developmental timing. *Fertility and sterility*. 2008;90(4):911-40.
38. Rumph JT, Stephens VR, Archibong AE, Osteen KG, Bruner-Tran KL. Environmental Endocrine Disruptors and Endometriosis. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 2020;232:57-78.
39. Parazzini F, Esposito G, Tozzi L, Noli S, Bianchi S. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2017;209:3-7.
40. Sirohi D, Al Ramadhani R, Knibbs LD. Environmental exposures to endocrine disrupting chemicals (EDCs) and their role in endometriosis: a systematic literature review. *Rev Environ Health*. 2021;36(1):101-15.
41. Cano-Sancho G, Ploteau S, Matta K, Adoamnei E, Louis GB, Mendiola J, et al. Human epidemiological evidence about the associations between exposure to organochlorine chemicals and endometriosis: Systematic review and meta-analysis. *Environment international*. 2019;123:209-23.
42. Matta K, Koual M, Ploteau S, Coumoul X, Audouze K, Le Bizec B, et al. Associations between Exposure to Organochlorine Chemicals and Endometriosis: A Systematic Review of Experimental Studies and Integration of Epidemiological Evidence. *Environmental health perspectives*. 2021;129(7):76003.
43. Inserm. Pesticides et effets sur la santé: Nouvelles données. Collection Expertise collective. Montrouge: EDP Sciences; 2021.
44. Catelan D, Giangreco M, Biggeri A, Barbone F, Monasta L, Ricci G, et al. Spatial Patterns of Endometriosis Incidence. A Study in Friuli Venezia Giulia (Italy) in the Period 2004- 2017. *International journal of environmental research and public health*. 2021;18(13).
45. Le Moal J, Gorla S, Guillet A, Rigou A, Chesneau J. Time and spatial trends of operated cryptorchidism in France and environmental hypotheses: a nationwide study from 2002 to 2014. *Human reproduction*. 2021.
46. Le Moal J., Gorla S., Guillet A., Rigou A., Chesneau J. Variations spatiotemporelles du risque de cryptorchidies opérées en France et hypothèses environnementales. Saint-Maurice, France: Santé publique France; 2021.
47. Kulldorff M. A spatial scan statistic. *Communications in Statistics - Theory and Methods*. 1997;26(6):1481-96.
48. Rey G, Jouglu E, Fouillet A, Hemon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 - 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health*. 2009;9:33.
49. Peterson CM, Johnstone EB, Hammoud AO, Stanford JB, Varner MW, Kennedy A, et al. Risk factors associated with endometriosis: importance of study population for characterizing disease in the ENDO Study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013;208(6):451 e1-11.
50. Hemmings R, Rivard M, Olive DL, Poliquin-Fleury J, Gagne D, Hugo P, et al. Evaluation of risk factors associated with endometriosis. *Fertility and sterility*. 2004;81(6):1513-21.
51. Gao M, Scott K, Koupil I. Associations of perinatal characteristics with endometriosis: a

# ANNEXES

## Annexe 1. Recours à l'IRM pelvienne

Nous avons analysé les cas ayant eu recours à l'IRM pelvienne dans un objectif d'argumenter ou non un rôle du recours à cet examen dans l'augmentation de l'incidence de l'endométriose prise en charge à l'hôpital, observée avec notre indicateur principal (indicateur 1).

Pour cela nous avons cherché à repérer, dans notre échantillon de cas, les cas ayant eu recours à une IRM pelvienne dans les 6 mois avant ou 3 mois après leur hospitalisation.

Nous avons identifié les IRM pelvienne à partir de la table ER\_CAM\_F du SNDS-DCIR. Cette base contient tous les soins de ville ainsi que les soins réalisés en consultation externe des hôpitaux privés. Nous n'identifions donc pas de façon exhaustive toutes les IRM pelviennes.

Actes CCAM pour IRM pelvienne :

7.1.6 remnographie [IRM] de l'appareil digestif	
ZCQJ004	Remnographie [IRM] de l'abdomen ou du petit bassin [pelvis], avec injection intraveineuse de produit de contraste
ZCQJ005	Remnographie [IRM] de l'abdomen et du petit bassin [pelvis], avec injection intraveineuse de produit de contraste
ZCQN001	Remnographie [IRM] de l'abdomen et du petit bassin [pelvis], sans injection intraveineuse de produit de contraste
ZCQN002	Remnographie [IRM] de l'abdomen ou du petit bassin [pelvis], sans injection intraveineuse de produit de contraste

Ces actes ne sont pas spécifiques aux IRM pelviennes. Comme nous sélectionnons uniquement ceux réalisés en périphérie d'une hospitalisation pour endométriose nous faisons l'hypothèse qu'il s'agit d'IRM pelvienne en lien avec l'endométriose.

109 601 remboursements d'IRM pelviennes ont été retrouvés (possibilité de plusieurs IRM pour un même individu) sur la période 06-2010 à 06-2018 soit 35,7% des femmes de notre étude ont eu au moins une IRM pelvienne. Parmi elles, 36 349 femmes ont eu au moins une IRM pelvienne dans la période d'intérêt (PI), encadrant (6 mois avant, 3 mois après) la date de leur séjour hospitalier.

La répartition des effectifs annuels des IRM pelviennes ainsi sélectionnées figure dans le tableau suivant :

Répartition des cas ayant eu une IRM pelvienne dans la PI selon l'année d'incidence		
Année d'incidence	Freq	%
2011	3 825	10,52
2012	4 328	11,91
2013	4 692	12,91
2014	5 061	13,92
2015	5 594	15,39
2016	6 380	17,55
2017	6 469	17,80

On observe une augmentation constante de la proportion de ces IRM réalisées en soins de

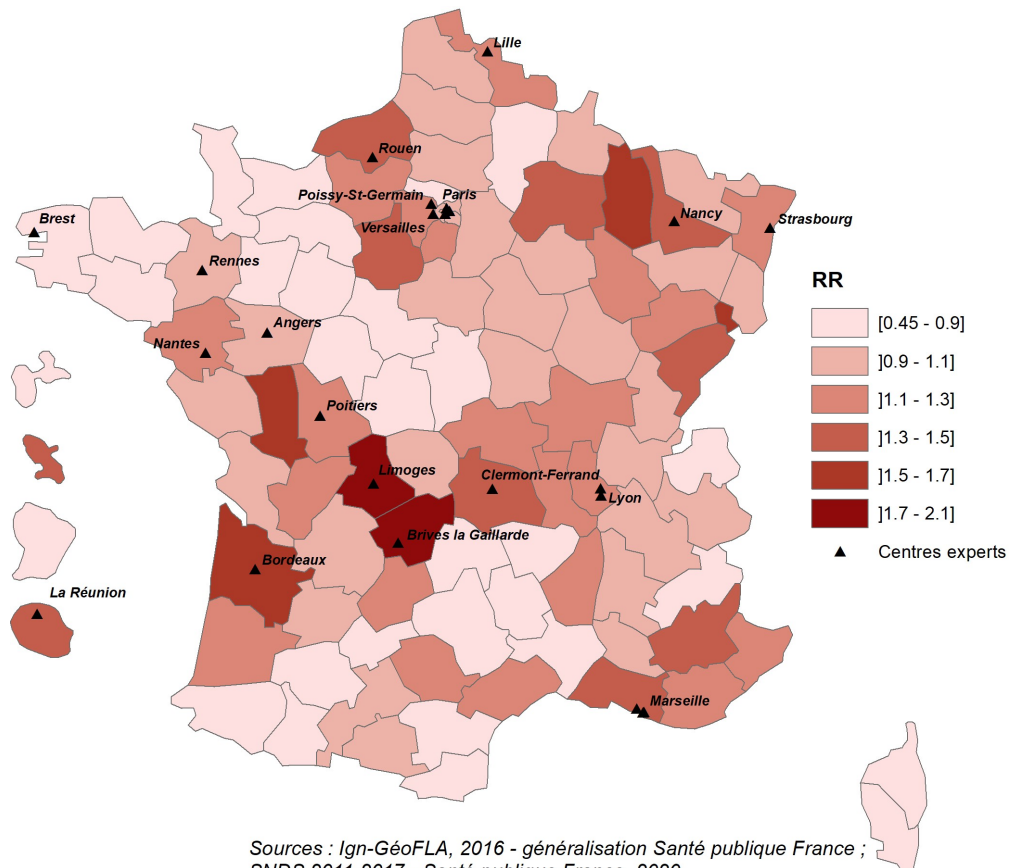
Localisation des centres experts répertoriés sur l'endométriose
Paris (4 centres)
Clermont-Ferrand
Bordeaux
Lyon (2 centres)
Lille
Marseille (2 centres)
Angers
Poissy-Saint-Germain
Versailles
Nancy
Strasbourg
Poitiers
Rouen
Rennes

ville associées aux cas d'endométriose. L'augmentation sur cette période est de 69%.

## Annexe 2: Localisation des centres experts

Localisations d'autres établissements connus pour la prise en charge de l'endométriose
La Réunion
Brive la Gaillarde
Brest
Nantes
Limoges

Risques relatifs (RR) d'endométriose (tous types) prise en charge à l'hôpital chez les femmes de 10 ans et plus, France entière, 2011- 2017 et localisation des centres experts ou actifs en matière de prise en charge de l'endométriose



Sources : Ign-GéoFLA, 2016 - généralisation Santé publique France ; SNDS 2011-2017 - Santé publique France, 2020.

Il n'y a pas de sur-risque  $>1,1$  dans les départements des centres experts situés à Brest,



Rennes, Paris, Lyon, Angers.

### Annexe 3. Ajustement sur les kystes non-endométriosiques

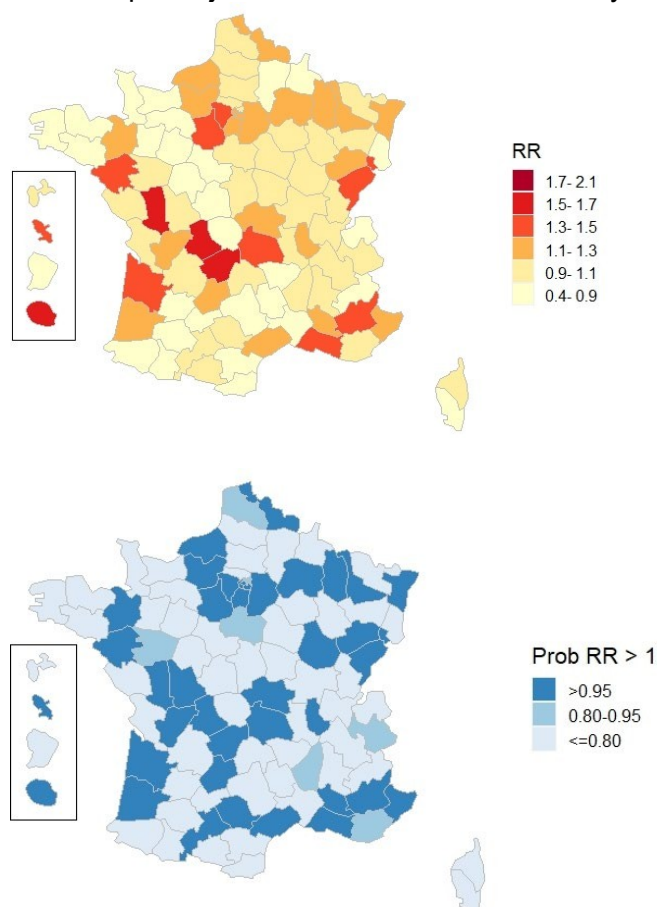
Pour prendre en compte l'effet « inégalités des soins » ou un éventuel « effet centre », nous avons ajusté l'incidence de l'endométriose sur l'incidence départementale des kystes non- endométriosiques qui sont en général pris en charge par les mêmes spécialistes hospitaliers.

L'identification de ces cas a été réalisée au moyen d'un indicateur identifiant tous les séjours hospitaliers (PMSI-MCO) avec au moins l'un des diagnostics suivant en diagnostic principal et/ou relié et/ou associé:

Q50.1 Kyste ovarien au cours du développement  
N83.0 Kyste folliculaire de l'ovaire  
N83.1 Kyste du corps jaune  
N83.2 Kystes de l'ovaire, autres et sans précision  
D2 Tumeur bénigne de l'ovaire  
D39.1 Ovaire (tumeur des organes génitaux de la femme à évolution imprévisible ou inconnue)

De 2011 à 2017 nous avons observé 257 142 kystes non-endométriosiques pris en charge à l'hôpital, en France entière.

Une association positive est observée entre le risque d'endométriose et l'incidence de kystes non- endométriosiques. La figure suivante présente les RR d'endométriose chez les femmes de 10 ans et plus, ainsi que la probabilité que ces RR soient supérieurs à 1, estimés par département après ajustement sur l'incidence des kystes non- endométriosiques.



### Annexe 4. Résultats des analyses avec l'indicateur secondaire

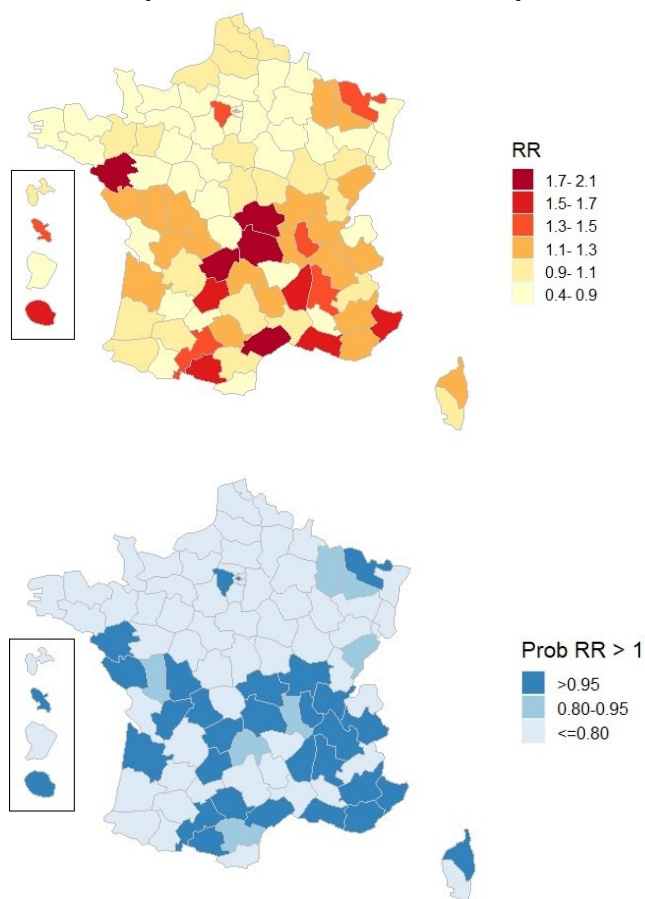
Le nombre de cas, chez les femmes de 10 ans et plus, est égal à 52 323 (dont 45 173 pour la

classée d'âge 25-49 ans). Le taux d'incidence brut annuel est de 2,48/10 000 personnes-années (6,01/10 000 pour la classe d'âge 25-49 ans). Le nombre de cas observé par année de 2011 à 2017 est présenté dans le tableau suivant.

Année	Nombre de cas
2011	7 499
2012	7 605
2013	7 467
2014	7 520
2015	7 300
2016	7 543
2017	7 389
<b>Total</b>	<b>52 323</b>

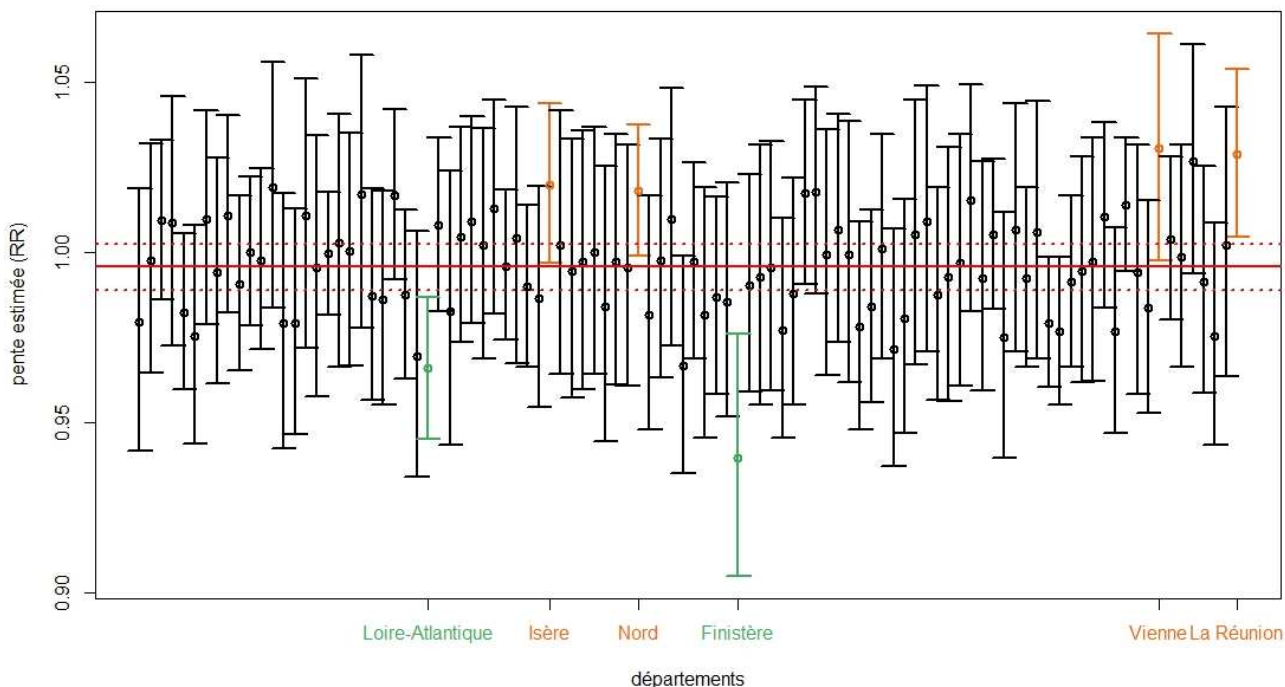
On n'observe pas d'évolution temporelle estimée avec cet indicateur sur la période 2011-2017.

### Variations spatiales modélisées sur la période d'étude avec l'indicateur secondaire



*Risques relatifs (RR) et probabilité de RR>1 d'endométriose, estimés par département, France entière, 2011- 2017 avec l'indicateur 3.*

## Variations spatio-temporelles à l'échelle des départements, avec les pentes correspondantes

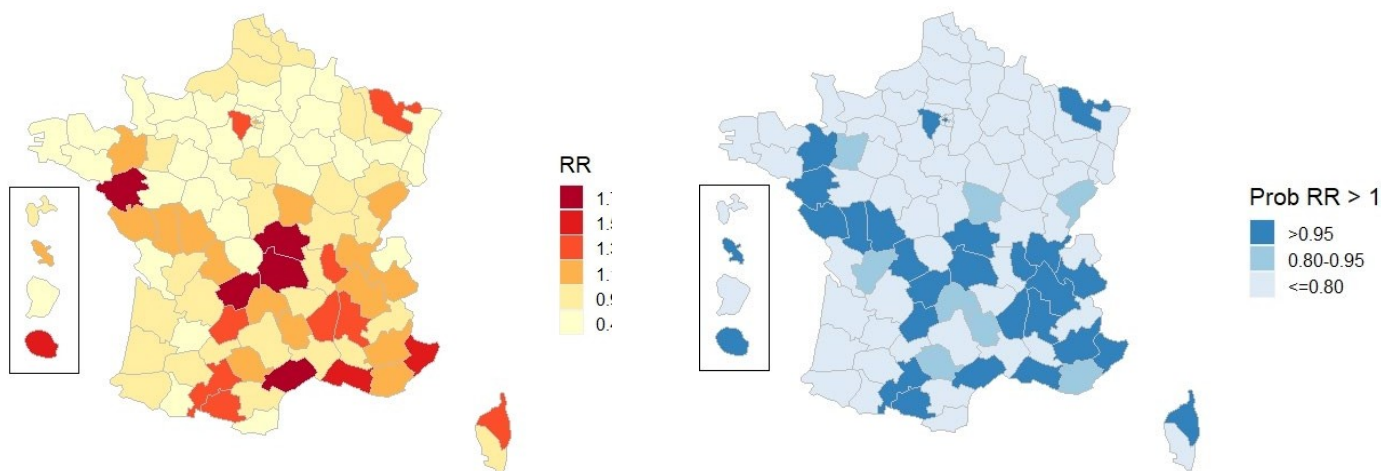


Pentes estimées et IC95% des tendances temporelles linéaires du risque d'endométriose estimé avec l'indicateur 3 de 2011 à 2017, par département, France entière. **En rouge, pente nationale, avec en pointillés l'intervalle de crédibilité.**

## Ajustement sur les kystes non-endométriosiques avec l'indicateur secondaire

Une association positive est observée entre le risque d'endométriose mesurée avec l'indicateur 3 et l'incidence de kystes non-endométriosiques. La figure suivante présente les RR d'endométriose, ainsi que la probabilité que ces RR soient supérieurs à 1, estimés par département après ajustement sur l'incidence des kystes non-endométriosiques.

Évolution du taux d'incidence selon le type d'endométriose



Les cas incidents correspondent à la première occurrence du codage de chaque type durant la période d'étude

	Kyste endométriosique de l'ovaire	Endométriose superficielle	Endométriose profonde de la cloison	Endométriose intestinale	Endométriose urétérale	Endométriose vésicale	Endométriose pariétale
--	-----------------------------------	----------------------------	-------------------------------------	--------------------------	------------------------	-----------------------	------------------------

Année					recto-vaginale									
	Nb cas	Taux d'incidence brute pour 10 000PA	Nb cas	Taux d'incidence brute pour 10 000PA	Nb cas	Taux d'incidence brute pour 10 000PA	Nb cas	Taux d'incidence brute pour 10 000PA	Nb cas	Taux d'incidence brute pour 10 000PA	Nb cas	Taux d'incidence brute pour 10 000PA	Nb cas	Taux d'incidence brute pour 10 000PA
2011	3 831	1,29	3 847	1,30	1 046	0,35	296	0,10	17	0,006	65	0,022	107	0,036
2012	3 844	1,29	3 945	1,32	1 179	0,40	349	0,12	17	0,006	87	0,029	118	0,040
2013	3 724	1,24	3 786	1,26	1 278	0,43	382	0,13	18	0,006	80	0,027	109	0,036
2014	3 508	1,17	3 940	1,31	1 464	0,49	527	0,18	19	0,006	73	0,024	132	0,044
2015	3 419	1,13	3 755	1,24	1 430	0,47	600	0,20	33	0,011	74	0,024	108	0,036
2016	3 264	1,07	3 835	1,26	1 658	0,55	682	0,22	21	0,007	116	0,038	150	0,049
2017	3 075	1,01	3 999	1,31	1 733	0,57	708	0,23	37	0,012	84	0,028	113	0,037

## Annexe 5. Détection de clusters

La détection de cluster a été réalisée en France métropolitaine, chez les femmes de 25 à 49 ans et de 10 à 24 ans, de la même façon que pour les cryptorchidies [46], selon la méthode développée par Kulldorff [47], en utilisant le logiciel SaTScan, à l'échelle communale, en fixant un rayon maximal de 15 km. Nous avons ajusté le modèle sur la densité de population et l'indice territorial de désavantage social Fdep [48]. Nous avons observé un lien négatif avec l'indice Fdep, cohérent avec la littérature. En effet un haut niveau socio-économique ou d'éducation a été associé à une plus grande la fréquence de l'endométriose dans des études Nord-Américaines [49, 50], ce qui reflète probablement une meilleure détection et/ou prise en charge chez les femmes concernées. Toutefois cette relation n'a pas été retrouvée récemment en Suède [51].

Chez les femmes de 25 à 49 ans, nous avons identifié 40 clusters ( $p < 0,0001$ ). Pour 23 d'entre eux, ils sont situés dans les villes - ou leurs aires d'attraction - où sont localisés des centres experts ou connus pour prendre en charge les cas d'endométriose que nous avons identifiés dans la période d'étude (Annexe 2). Jusqu'à 6 clusters distincts, souvent en milieu rural et agricole, sont regroupés dans les aires d'attraction de villes où sont situés certains centres.

Sur les 17 clusters identifiés dans les autres zones, on note 2 regroupements de plusieurs clusters autour de villes, dont l'une présente un centre de prise en charge de l'endométriose non répertorié mais probablement actif selon les co-auteurs experts. Les autres clusters incluent des villes importantes ou moyennes, où on ne peut exclure la présence de centres de prise en charge actifs non répertoriés.

Chez les femmes de 10 à 24 ans, nous avons identifié 7 clusters ( $p < 0,0001$ ). Deux incluent des villes où sont situés des centres experts, et un autre est situé dans une zone d'attraction d'un centre expert. Les autres sont situés dans des zones rurales agricoles.

**DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE - THÈSE D'EXERCICE**

Nom et Prénom de l'étudiant : .....CAILLIAU MAUD..... INE : 090705856F

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 17 Nov 2022 à 18h15 Amphithéâtre ou salle : JOUVET.....

**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 :

**Avis du directeur de thèse**

Nom : .....GRESSIER.....

Prénom : .....Bernard.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Je certifie que la thèse provisoire de Madame Maud CAILLIAU ne nécessite plus de modifications majeures avant la soutenance de thèse

Date : 07 Avril 2022

Signature :

Professeur B. GRESSIER  
Professeur des Universités  
Praticien Hospitalier

**Avis du président du jury**

Nom : .....DINE.....

Prénom : .....Thierry.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 7 Avril 2022

Signature :

**Décision du Doyen**

Favorable

Défavorable

Le .....13/04/2022.....

Le Doyen

D. ALLORGE

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 2021/2022

**Nom :** Cailliau  
**Prénom :** Maud

**Titre de la thèse :** Rôle du pharmacien d'officine dans le parcours de soin de patientes atteintes d'endométriose : étude de cas cliniques rencontrés à l'officine

**Mots-clés :** endomètre, pathologie hormono-dépendante, douleurs pelviennes, infertilité, conseils à l'officine, parcours de soin, gynécologie, contraception estro-progestative, agoniste/ antagoniste de la GnRH, chirurgie

---

**Résumé :**

L'endométriose est une pathologie gynécologique, invalidante qui reste encore méconnue du grand public. Elle est souvent sous diagnostiquée néanmoins, elle touche 10% des femmes de la puberté à la ménopause. Cette pathologie peut engendrer diverses complications dont la plus sévère est l'infertilité.

Sa prise en charge est parfois difficile et il n'existe pas de traitement curatif mais des médicaments peuvent être prescrits afin de limiter ces symptômes comme la contraception orale estroprogestative, les DIU au lévonorgestrel ou d'autres médicaments comme les agonistes/antagonistes de la GnRH. Jusqu'à maintenant, il existe une errance de diagnostic de 7 ans en moyenne qui retarde la prise en charge. Mais tout récemment, pour faciliter le diagnostic, un nouvel examen de laboratoire a été mis en place : l'endotest salivaire de Ziwig.

En dernière partie de cette thèse, un certain nombre de cas rencontrés à l'officine sont développés pour montrer les difficultés de la prise en charge de cette pathologie.

Il vient d'être décidé en France par les pouvoirs publics le lancement d'une stratégie nationale de lutte contre l'endométriose que l'on retrouve dans cette thèse, ce qui devrait permettre d'améliorer le parcours de soins de l'endométriose faisant appel à divers professionnels de santé dont le pharmacien d'officine.

---

**Membres du jury :**

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

**Directeur de thèse :** Professeur Bernard GRESSIER, Professeur de Pharmacologie (PU-PH) – Faculté de Pharmacie – Université de Lille  
Praticien hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières

**Assesseur(s) :** Docteur Sophie HOUPPERMANS  
Docteur en pharmacie – Pharmacien titulaire – Pharmacie du centre - Marquette  
Lez Lille