

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année 2021

Thèse n°

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

(arrêté du 17 juillet 1987)

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 6 mai 2021

Par Laura PERSON née le 17 mai 1994

**L'endométriose : une maladie complexe,
lourde de conséquences physiopathologiques**

Composition du jury :

Président : Monsieur Fauconneau Bernard, PU, Toxicologie

Membre : Madame Pacôme Alarie, Pharmacienne

Directeur de Thèse : Madame Pinet-Charvet Caroline, MCU Physiologie

PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, PU, chimie thérapeutique
- COUET William, PU-PH, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, PU-PH, pharmacie clinique
- FAUCONNEAU Bernard, PU, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, PU, pharmacochimie
- IMBERT Christine, PU, parasitologie
- MARCHAND Sandrine, PU-PH, pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, PU, galénique
- PAGE Guylène, PU, biologie cellulaire
- RABOUAN Sylvie, PU, chimie physique, chimie analytique
- RAGOT Stéphanie, PU-PH, santé publique
- SARROUILHE Denis, PU, physiologie
- SEGUIN François, PU, biophysique, biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, MCU-PH, immunologie-hématologie
- BARRIER Laurence, MCU, biochimie
- BODET Charles, MCU, bactériologie (HDR)
- BON Delphine, MCU, biophysique
- BRILLAULT Julien, MCU, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, MCU, microbiologie,
- CHARVET Caroline, MCU, physiologie
- CHAUZY Alexia, MCU, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, MCU, sciences physico-chimiques
- DELAGE Jacques, MCU, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, MCU, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)

- GIRARDOT Marion, MCU, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, MCU, pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, MCU, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, MCU, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, MCU, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, MCU, toxicologie (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, MCU, biochimie
- THEVENOT Sarah, MCU-PH, hygiène et santé publique
- TEWES Frédéric, MCU, chimie et pharmacochimie
- THOREAU Vincent, MCU, biologie cellulaire
- WAHL Anne, MCU, chimie analytique

Maîtres de Conférences Associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- MIANTEZILA BASILUA Joe, épidémiologie et santé publique

Enseignants d'anglais

- DEBAIL Didier

Remerciements

Je remercie le président du jury de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ma thèse.

Je remercie tous les membres du jury d'avoir accepté de siéger à ce jury.

Je remercie Madame Pinet-Charvet Caroline, ma directrice de thèse, pour m'avoir accompagné, aidé et guidé tout au long de mon cheminement, de mes réflexions. Son implication et ses conseils ont été très précieux pour moi contribuant à la valorisation de mon travail.

Je remercie également ma famille pour leur soutien et encouragement à la réalisation de cette thèse. Ainsi qu'un grand merci d'avoir cru en moi.

Je remercie également Marvick, mon compagnon pour tout son soutien. De belles années nous attendent.

Je remercie également ma binôme d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci d'avoir été là durant ces années de vie d'étudiante, de m'avoir toujours poussée au meilleur.

Et un grand merci à tous mes amis qui ont contribué à ce que je termine cette thèse : Déborah, Geoffrey, Marion, Allison, Karim et Malamine.

Table des matières

| | |
|---|----|
| Avant-propos..... | 10 |
| Première partie : L'endométriose : une maladie complexe | 11 |
| I- L'endométriose : | 11 |
| A) Définition | 11 |
| B) Rappel physiologique | 11 |
| C) Epidémiologie | 12 |
| II- Physiopathologie..... | 12 |
| A) Les hypothèses | 12 |
| B) Les facteurs de risque..... | 14 |
| C) Le rôle des hormones | 17 |
| D) Les formes anatomo-cliniques..... | 18 |
| E) L'adénomyose..... | 20 |
| III- Diagnostic | 20 |
| A) L'endométriose peut-elle être dépistée ?..... | 22 |
| B) L'interrogatoire..... | 23 |
| C) Le bilan d'imagerie | 26 |
| Seconde partie : conséquences physiopathologiques..... | 41 |
| I- Douleurs | 41 |
| A) Le mécanisme de la douleur..... | 41 |
| B) Le traitement..... | 43 |
| II- Infertilité..... | 59 |
| A) Introduction..... | 59 |
| B) Facteurs responsables d'une infertilité dans l'endométriose..... | 59 |
| C) Classification..... | 64 |
| D) Traitement..... | 66 |

| | |
|--------------------------------------|----|
| E) Les indications | 69 |
| F) Préservation de la fertilité..... | 71 |
| III- La qualité de vie..... | 72 |
| Conclusion | 78 |

Table des illustrations

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Anatomie de l'appareil sexuel féminin | 11 |
| Figure 2: La théorie dite de régurgitation. | 13 |
| Figure 3 : Les différentes formes d'endométrioses. | 18 |
| Figure 4: Un endométriome ovarien fixé au niveau des fossettes ovariennes. | 19 |
| Figure 5 : Grade des recommandations. Extrait des recommandations du CNGOF datant de 2005 | 21 |
| Figure 6: Echelle visuelle analogique (EVA) | 24 |
| Figure 7 : Lésions bleuâtres à l'examen vaginal après hystérectomie..... | 27 |
| Figure 8 : Anatomie du système utéro-vaginal | 28 |
| Figure 9 : Une formation ovarienne homogène contenant un fin piqueté échogène évocateur d'un endométriome | 29 |
| Figure 10 : Examens de première intention à la recherche d'une endométriose | 29 |
| Figure 11: Images IRM pondérées en T1 et T2 d'un endométriome gauche | 32 |
| Figure 12: IRM pondérée en T1 d'un endométriome gauche | 33 |
| Figure 13 : Image d'IRM pondérée en T2 chez une patiente avec un utérus rétroversé (RU) montrant un épaissement linéaire irrégulier du ligament utéro sacré gauche (flèche) | 34 |
| Figure 14: Image d'IRM pondérée en T2 montrant une lésion hypointense (flèche) juste derrière l'utérus (U), mettant en évidence une endométriose rectosigmoïdale du côlon. | 35 |
| Figure 15 : Image d'IRM avec suppression des graisses montrant un épaissement de la paroi vaginale avec un point d'intensité de signal élevé en T1 mettant en évidence l'aspect typique d'une endométriose vaginale..... | 35 |
| Figure 16: Examens de deuxième et troisième intention dans le diagnostic de l'endométriose. | 39 |
| Figure 17 : La douleur peut être influencée par divers facteurs. | 43 |
| Figure 18 : Effets de la chirurgie sur les douleurs et la qualité de vie des patientes. Ces graphes montrent une nette amélioration de la perception de la douleur 6 mois après la chirurgie puis elle tend à se stabiliser dans le temps. Malgré tout, elle reste hétérogène. | 54 |
| Figure 19 : Un environnement inflammatoire localisée au niveau de la cavité péritonéale... .. | 60 |
| Figure 20 : Un environnement inflammatoire localisé au sein de l'ovaire | 62 |
| Figure 21 : Un environnement inflammatoire localisé au sein de l'utérus..... | 63 |
| Figure 22 : La fécondation <i>in vitro</i> (FIV) | 69 |

Table des abréviations

AFS : American Fertility Society

AINS : Anti-inflammatoire Non Stéroïdien

ALD : Affection Longue Durée

AMH : Hormone Anti-müllérienne

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMP : Assistance Médicale à la Procréation

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AP : Accord Professionnel

ASRM : American Society for Reproductive Medicine

CA-125 : Antigène tumoral 125

Cellules NK : *Natural Killer Cell* : cellules tueuses naturelles

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

COP : Contraception Œstro-Progestative

COX2 : CycloOxygénase 2

E2 : Estradiol

ECBU : Examen CytoBactériologique des Urines

EER : Echo-Endoscopie Rectale

EFI : Endometriosis Fertility Indice

EHP-5 : Endometriosis Health Profile-5

EHP-30 : Endometriosis Health Profile-30

ENS : Echelle Numérique Subjective

EP : Endométriose pelvienne Profonde

ER : Récepteurs des œstrogènes

EVA : Echelle Visuelle Analogique

FIV : Fécondation *In Vitro*

FSH : Hormone Folliculo-Stimulante

GnRH : *Gonadotropin-Releasing Hormone* = Gonadotrophine

HAS : Haute Autorité de Santé

HOXA10 : Homeobox A10 : Facteur de transcription de liaison à l'ADN

HSD17B2 : 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2

IASP : *International Association for the Study of Pain*

ICSI : IntraCytoplasmic Sperm Injection

IL : Interleukine

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LH : Hormone Lutéinisante

LUNA : *Laparoscopic Uterosacral Nerve Ablation*

LUS : Ligaments Utéro-Sacrés

MCP : Protéine chimio-attractive

MMP : Métalloprotéases matricielles

MOS SF-36 : Medical Outcome Study Short Form-36

NETA : Acétate de noréthistérone

NCRV : Nodules de la Cloison Recto-Vaginale

NGF : *Nerve Growth Factor*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PGE2 : Prostaglandine 2

PMA : Procréation Médicalement Assistée

PRA / PRB : Récepteurs à la Progestérone A/B

PSN : *PreSacral Neurectomy*

RBP : Recommandations de Bonne Pratique

ROS : Reactive Oxygen Species

SERM : *Selective Estrogen Receptor Modulators* : Modulateurs sélectifs des récepteurs à l'estradiol

SIU au LNG : Système Intra Utérin au LevoNorgestrel

SPRM : *Selective Progesterone Receptor Modulators* : Modulateurs sélectifs des récepteurs à la progestérone

SF-1 : Facteur Stéroïdogénique

TGF- β : Transforming Growth Factor- β

TNF- α : Tumor Necrosis Factors α

VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor* : facteur de croissance

Avant-propos

L'endométriose est une maladie aujourd'hui très médiatisée même si elle reste encore mal connue.

Les femmes souffrant de dysménorrhées consultent tardivement leurs médecins qui sont eux, peu formés sur cette pathologie. Tout cela engendre des retards de diagnostic et par conséquent une prise en charge tardive.

L'endométriose est considérée comme une maladie dès lors que la femme a des douleurs et/ou est infertile.

J'ai choisi de présenter ma thèse sur la maladie de l'endométriose tout d'abord car c'est une pathologie encore méconnue du grand public, bien qu'elle soit aujourd'hui mise en avant grâce à de nombreux témoignages.

Par ailleurs, j'ai moi-même souffert de violentes douleurs précédant l'arrivée de mes règles, on m'avait alors évoqué la maladie d'endométriose que je ne connaissais pas. Suite à des recherches sur cette pathologie, j'ai compris que l'une des lourdes conséquences de l'endométriose était l'infertilité et cela m'a fait craindre d'en souffrir. Mais heureusement cette hypothèse a été très vite rejetée, suite à une échographie.

Dans la première partie de cette thèse, nous allons décrire la maladie, sa physiopathologie et montrer les difficultés de son diagnostic.

Dans une seconde partie, nous traiterons des conséquences de cette maladie (douleurs, infertilité, etc...) auxquelles les femmes doivent faire face au quotidien.

Dans une dernière partie, enfin, nous aborderons la prise en charge, pluridisciplinaire et adaptée à chaque femme, ainsi que les traitements novateurs.

Première partie : L'endométriose : une maladie complexe

I- L'endométriose :

A) Définition

Le terme d'« endométriose » est apparu pour la première fois en 1921, à la suite des travaux du gynécologue Sampson (1873-1946). Il va ainsi définir l'endométriose par la présence de tissu endométrial en dehors de la cavité utérine.(1)

B) Rappel physiologique

L'endomètre fait partie de l'une des 3 couches de tissu constituant l'utérus. (Figure 1) (2) C'est une muqueuse interne de la paroi de l'utérus.

Lors du cycle menstruel et sous l'effet des hormones, les œstrogènes, l'endomètre s'épaissit pour accueillir le futur embryon. S'il n'y a pas de fécondation, ce tissu se désagrège et est évacué par le vagin. Ce sont les règles ou menstruations.

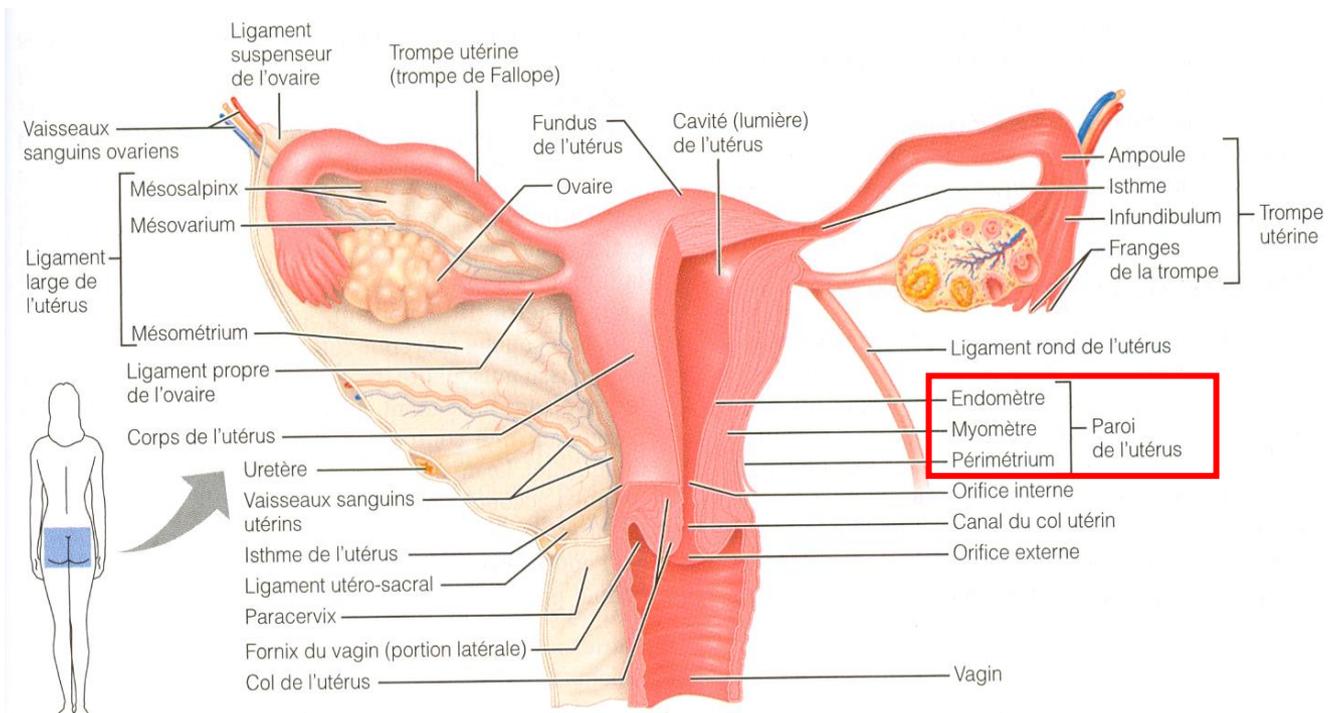


Figure 1 : Anatomie de l'appareil sexuel féminin

Le cadre rouge montre la localisation de l'endomètre. Extrait de Marieb EN, Anatomie et physiologie humaines, Editions Pearson (2)

Dans l'endométriose, l'endomètre va rester piéger dans la cavité abdomino-pelvienne et sera à l'origine de réactions inflammatoires, d'adhérences et d'enkystements.

L'endométriose a été pendant longtemps ignorée. Aujourd'hui, elle est reconnue comme une maladie lorsqu'elle associe des douleurs et/ou une infertilité. La conséquence de cette maladie est un retentissement aussi bien sur la vie personnelle et conjugale de la femme que sociétale et professionnelle. Elle peut cependant être observée chez des femmes ne présentant ni douleur, ni infertilité. La maladie peut donc rester asymptomatique, et n'avoir aucune conséquence pathologique sur la santé.

C) Epidémiologie

L'endométriose touche silencieusement 10% des femmes en âge de procréer. (3) Les douleurs pelviennes sont le principal signal d'appel. Elles sont chroniques chez 50% des patientes et 70% éprouvent des douleurs lors des menstruations. (4)

Elle est la première cause d'infertilité en France puisque jusqu'à 50% des femmes atteintes d'endométrioses ont des troubles de la fertilité.(5)

La prévalence de l'endométriose est difficile à estimer en raison soit d'un retard de diagnostic, soit d'un diagnostic formellement posé qu'après une intervention chirurgicale. (5)

Le délai moyen entre l'apparition des symptômes et la pose de diagnostic varie entre 6 à 10 ans.

II- Physiopathologie

A) Les hypothèses

La physiopathologie de l'endométriose reste encore mal connue même si des hypothèses existent pour tenter d'en expliquer l'origine. Malgré de nombreuses théories, aucune d'entre elles ne permet d'expliquer les différentes formes cliniques de la maladie.

- ✓ La **première théorie** repose sur l'hypothèse de la « métaplasie cœlomique » : les cellules de la cavité cœlomique (aussi appelée cavité péritonéale) se transformeraient en cellules endométriales formant des nodules responsables d'une réaction inflammatoire locale. De cette hypothèse découle la théorie dite de l'induction qui impliquerait des facteurs biochimiques et immunologiques. (6)

- ✓ La **deuxième théorie**, la plus reconnue et la plus plausible est celle de Sampson, dite de « la régurgitation ou reflux tubaire et de l'implantation ». (cf Figure 2 (7))

Elle s'explique ainsi : au cours des menstruations, une partie du sang reflue vers les trompes, de manière rétrograde et sous l'action des contractions utérines. Ce sang contient des cellules endométriales qui vont atteindre la cavité abdomino-pelvienne et vont venir se greffer au tissu qu'elles rencontrent : la surface du péritoine, la vessie, le rectum ou les ovaires.

Dans 90% des cas, ces cellules seront détruites par le système immunitaire. Ce processus est considéré comme physiologique.

Cependant, dans les 10% restant, une réaction inflammatoire locale va permettre aux cellules de survivre, grâce à un phénomène nommé l'angiogenèse créant une réaction inflammatoire locale et entretenant leur croissance. (8)

Elle est admise comme la plus plausible car chez des femmes présentant des malformations des organes génitaux, l'écoulement des règles par le vagin est impossible dans l'endométriose. De plus, les lésions se développent surtout dans la partie basse du bassin.

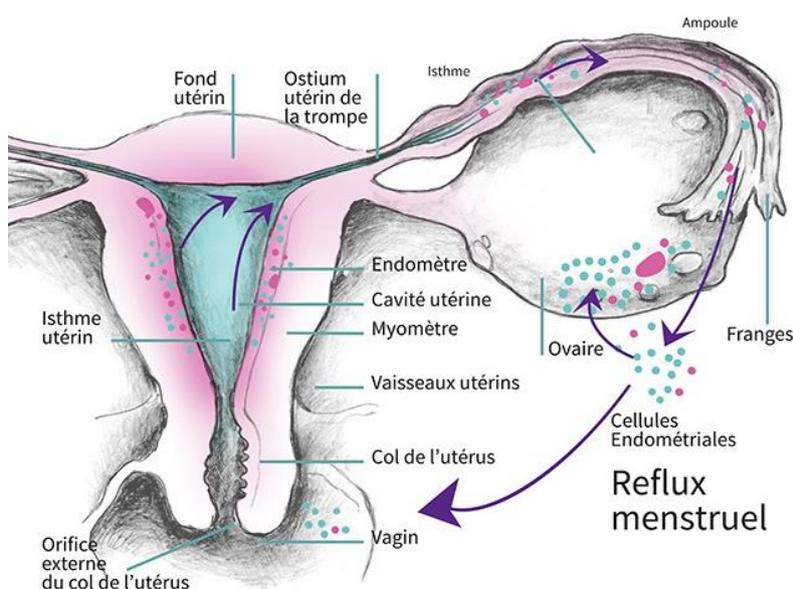


Figure 2: La théorie dite de régurgitation.

Lors des menstruations, des cellules endométriales refluent vers les tissus alentours de manière rétrograde et s'y greffent.

Extrait du catalogue du Centre Liégeois d'Endométriose (7)

- ✓ Une **autre théorie**, celle de « la migration à distance », expliquerait que l'endométriose découlerait d'une dissémination par voie lymphatique et sanguine des cellules endométriales, celles-ci pouvant alors se localiser dans des régions extra pelviennes (ombilic, vagin, col de l'utérus).(1)

B) Les facteurs de risque

Le reflux menstruel joue un rôle majeur dans le développement de l'endométriose.

Chez des femmes atteintes d'endométriose, les praticiens considèrent que 90% d'entre elles présentent des saignements rétrogrades, et seulement 10% vont développer des lésions endométriosiques.(3)

L'association combinée de facteurs tels que des facteurs de susceptibilité individuelles, génétiques et environnementaux doivent donc intervenir dans le développement de l'endométriose :

▪ L'âge

L'endométriose touche en priorité les femmes en âge de procréer entre 30 et 40 ans.

Toutefois, cette maladie peut être retrouvée chez des femmes dès leur puberté ou post ménopausées.

▪ Les facteurs liés aux menstruations

Ces facteurs vont être une ménarche précoce (avant 12 ans), des cycles courts (< 27 jours), et une hyperménorrhée favorisant le reflux menstruel et augmentant le risque d'endométriose.

▪ La gestité

Par définition, la gestité correspond au nombre total de grossesses qu'a connu une femme. Une « nulligestité » (ou « nulligravida ») est associée, avec une grande prévalence, à l'endométriose.(9)

▪ Les facteurs génétiques

Des études ont cherché à montrer s'il y avait une prédisposition familiale à l'endométriose chez des familles de femmes atteintes. Ces études ont mis en évidence qu'il existe une tendance familiale à la maladie, notamment quand il existe un antécédent familial de premier degré : risque de récurrence de 5 à 7% pour les parents de premier degré.(9)

Même si de nombreuses études portant sur les facteurs de risque de l'endométriose ont été menées, elles n'ont pu apporter qu'un faible niveau de preuve scientifique. La principale raison est que l'endométriose se définit comme une maladie histologique. En effet, le

diagnostic repose sur la visualisation de lésions bleutées lors d'un examen gynécologique et la confirmation anatomopathologique de biopsies réalisées.(9)

Toutefois, le développement de cellules endométriales et la croissance de lésions sont rendus possible grâce à deux mécanismes principaux : l'inflammation et la synthèse d'hormones stéroïdiennes.(10)

- Les facteurs épigénétiques

L'épigénétique est une modification héréditaire de l'expression des gènes codant pour l'ADN.

Dans l'endométriose, le tissu endométrial est en perpétuel renouvellement cellulaire, ce qui peut être à l'origine de potentielles erreurs de recombinaison génétique. La présence d'une altération génomique dans l'endomètre a été documentée et elle peut en effet être due soit à des facteurs épigénétiques, soit à un stress oxydatif. (11)

Il a été montré qu'existerait une dérégulation épigénétique de l'action des hormones stéroïdes chez les femmes atteintes d'endométriose en particulier dû à la méthylation de l'ADN, ce qui pourrait également être à l'origine d'une résistance aux progestérones. (11)

Parmi les gènes dont la méthylation est susceptible d'être modifiée, certains vont être hyper-méthylés (*HOXA10*, gènes récepteurs de la progestérone) et d'autres au contraire hypo-méthylés, comme nous allons le détailler dans les paragraphes ci-dessous.

Les gènes hyper-méthylés vont être :

- ✓ **HOXA10**

Ce gène *HOXA10* code pour des facteurs de transcription de liaison à l'ADN, agissant sur la fertilité.

Or, une hyper-méthylation du gène *HOXA10* a été mis en évidence chez les femmes sujettes à l'endométriose, par rapport à celle dont l'endomètre est sain.

Chez une femme ayant un endomètre sain, l'expression du gène *HOXA10* augmente en période sécrétoire ce qui conduit à une hausse de la quantité de progestérone, au moment de la fenêtre d'implantation.

En revanche, chez les femmes atteintes de l'endométriose, ce gène est considérablement diminué et est à l'origine d'une baisse de la fertilité.(12)

Ce gène joue aussi un rôle dans la résistance à la progestérone.

✓ Les gènes de régulation des récepteurs à la progestérone

Les tissus endométriosiques possèdent peu de récepteurs à la progestérone, expliquant un profil de résistance à la progestérone dans la physiopathologie de l'endométriose.

Les récepteurs (PR-A et PR-B) sont normalement retrouvés dans les tissus du stroma et de l'épithélium de l'endomètre. Dans les tissus endométriosiques, les PR-A sont fortement réduits et les PR-B sont pratiquement inexistantes. (12)

Certains gènes sont au contraire hypo-méthylés ce qui conduit à une augmentation de l'expression du gène. Une hypo-méthylation a été constatée pour les gènes suivants :

- Le récepteur β aux œstrogènes
- Le facteur stéroïdogénique (SF-1) : il augmenterait la sécrétion d'œstrogènes lorsqu'il se trouve en hypo-méthylation.
- L'aromatase

L'hypo-méthylation du gène de l'aromatase entraîne une hausse de ce dernier provoquant une augmentation de la sécrétion d'œstradiol (E2). La production d'E2 va provoquer une augmentation de la production d'aromatase elle-même, conduisant à nouveau à la sécrétion d'E2.(12)

L'hypo-méthylation des récepteurs β aux œstrogènes entraîne une baisse des récepteurs B de la progestérone à l'origine d'une hausse de l'hyper-méthylation du gène PR-B, d'une augmentation du gène *COX2* et par conséquent du facteur de croissance VEGF. Le facteur de croissance VEGF induit une sécrétion d'œstrogènes et joue un rôle dans l'angiogenèse, selon de nombreuses études. (12)

▪ Néovascularisation et angiogenèse

La croissance et le maintien des lésions endométriosiques ne sont rendus possibles que grâce à un apport vasculaire plus important, puisqu'en conditions normales, cet apport est relativement absent au niveau du péritoine.

Cette néo-vascularisation nécessiterait des cytokines (IL-8 et TNF- α). Lorsqu'elles se retrouvent en abondance, elles provoquent la prolifération, l'adhésion des cellules de l'endomètre et l'angiogenèse. (11)

▪ Le système immunitaire

Lorsque l'endomètre est sain, le tissu endométrial qui a reflué, est éliminé par le système immunitaire.

Au contraire chez les femmes endométriosiques, le système immunitaire ne jouerait pas son rôle et serait à l'origine de l'implantation et du développement des cellules endométriales. Il a aussi été démontré que l'endomètre atteint est plus résistant à la lyse par les cellules NK (*Natural Killer*). (11)

C) Le rôle des hormones

✓ **Œstrogènes**

Les œstrogènes favorisent l'implantation du tissu endométrial au sein du péritoine. Les lésions endométriosiques vont être stimulées grâce à l'angiogenèse et la neurogenèse contribuant à l'augmentation de l'inflammation.

Il existe deux récepteurs aux œstrogènes : ER α et ER β . Ces deux récepteurs sont présents à la surface des lésions endométriosiques et peuvent s'exprimer différemment.

Au sein de ces lésions, l'expression du récepteur ER α sera en baisse, tandis que celle du récepteur ER β sera en hausse, en comparaison à un endomètre normal.

Le récepteur ER β va jouer un rôle dans la progression de la maladie. Le récepteur ER β bloque l'action du TNF α , ayant une fonction dans l'apoptose. Ce blocage conduit à l'adhésion et la prolifération des cellules endométriales. Il va aussi jouer un rôle dans la résistance à la progestérone.

Pour faciliter la survie des lésions, les œstrogènes vont faciliter leur adhérence en endommageant le mésothélium *via* la production de cellules inflammatoires et de cytokines.

Il y a aussi une production accrue d'œstradiol (E2) et de prostaglandine E2 (PGE2) à l'origine de la progression de la maladie.

Les prostaglandines stimulent l'aromatase. L'aromatase est elle-même stimulée afin de produire plus d'œstrogènes et de prostaglandines, ce qui induit une boucle de rétroaction positive conduisant les cellules endométriosiques à élever encore plus le niveau d'œstrogènes au sein de leur microenvironnement et à proliférer.(13)

✓ **La progestérone**

La résistance à la progestérone joue un rôle dans l'établissement et l'avancée de l'endométriose. La progestérone supprime la prolifération et l'inflammation de l'endomètre induite par les œstrogènes.

Dans la maladie de l'endométriose, son action tend à diminuer au profit d'une dominance des œstrogènes.

Or, il semble qu'une inflammation locale et systémique entraîne une diminution des récepteurs tissulaires à la progestérone mais conduit à l'augmentation des récepteurs ER α et ER β . Le mécanisme de la résistance à la progestérone n'est pas encore bien établi. Par ailleurs, la progestérone ne parvient pas à induire l'expression de la 17 - β hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 (HSD17 β 2) au sein des lésions. Cette enzyme transforme l'estrogène E2 en E1 inactif. L'absence d'activité de cette enzyme empêche le métabolisme de l'E2, conduisant à l'augmentation locale du taux d'E2 et favorisant la production d'œstrogènes par les mécanismes vus précédemment. (13)

D) Les formes anatomo-cliniques

L'endométriose est une maladie hétérogène représentée sous 3 formes : superficielle, ovarienne kystique et pelvienne (cf Figure 3 (1)), pouvant être associées entre elles (1) :

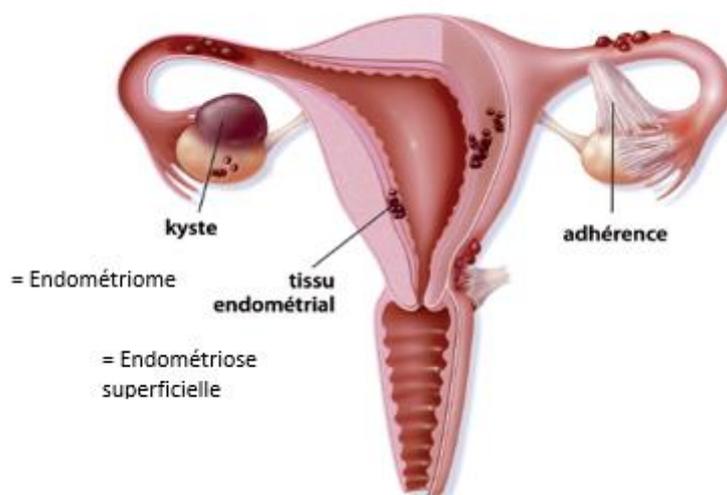


Figure 3 : Les différentes formes d'endométrioses.

Extrait du dossier L'endométriose ou les endométrioses ?(1)

- ✓ **L'endométriose superficielle** (ou dite péritonéale) est la plus fréquente et est principalement localisée au niveau du pelvis. Elle est caractérisée par l'implantation de tissu endométrial à la surface du péritoine entouré par un réseau de néo-vaisseaux.
- ✓ **L'endométriose ovarienne kystique** (ou endométriome) qui est représentée par des kystes majoritairement extra-ovariens. (cf Figure 4 (14))

Leur origine peut s'expliquer par deux théories physiopathologiques :

- Soit par développement de tissu endométrial sur le péritoine des fossettes ovariennes adhérant avec l'ovaire et créant un espace clos. Des débris menstruels dérivés du saignement viendraient s'y loger. Il en résulterait une invagination progressive à l'intérieur de l'ovaire d'un pseudokyste tapissé par un revêtement fibreux recouvert en partie par un épithélium glandulaire.(14)
- Soit par des invaginations du mésothélium situé à la surface des ovaires, suivies par une métaplasie cœlomique du tissu invaginé. (14)

Ces kystes sont hémorragiques. Ils contiennent un liquide de couleur brunâtre, qui leur confère l'appellation de « kyste chocolat ».

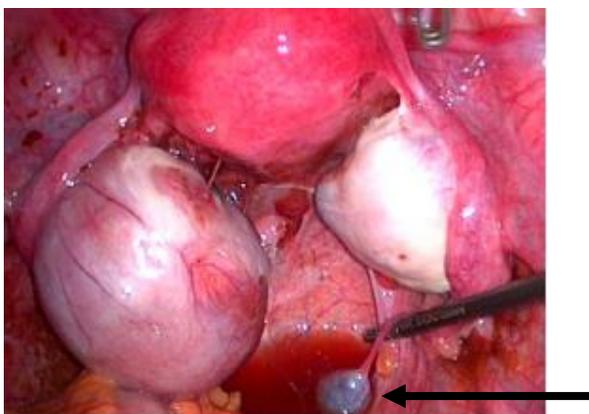


Figure 4: Un endométriome ovarien fixé au niveau des fossettes ovariennes.

Extrait de la publication *L'endométriose et les douleurs pelvipérinéales chroniques*(14)

- ✓ **L'endométriose pelvienne dite « profonde »** (ou sous péritonéale ou EP) se définit par des lésions infiltrant le péritoine, sur plus de 5 mm de profondeur. L'EP est représentée par la présence de nodules, de consistance fibreuse.

L'endométriose profonde affecterait 20 à 35% des femmes atteintes d'endométrioses. (15)

Les nodules infiltrent la musculature des organes pelviens suivant : le *torus* utérin, les ligaments utérosacrés, le cul-de-sac vaginal postérieur puis la vessie, les uretères et le tube digestif (rectum, jonction recto sigmoïdienne, l'appendice).

Leur différence avec les endométrioses superficielles et les endométriomes est leur caractéristique histologique. L'EP est une infiltration de tissus fibreux et musculaires au sein de l'espace rétropéritonéal ou des viscères (rectum, vagin, utérus, vessie, uretère, intestin grêle, etc.). (16)

Un lien entre la symptomatologie et la localisation des lésions profondes de l'endométriose a été démontré par de nombreuses études. En effet, les douleurs sont spécifiques, selon la localisation anatomique de l'organe touché.

Un interrogatoire minutieux réalisé par un praticien va permettre une orientation diagnostique vers le siège des lésions (9) : par exemple, si la patiente décrit des douleurs pelviennes, non cycliques, cela signifie que les lésions sont localisées au niveau de la sphère digestive. Si elle souffre de dyspareunie profonde et postérieure, les lésions seront localisées soit au niveau des ligaments utérosacrés, soit au niveau de la paroi vaginale postérieure. Des douleurs à la défécation sont le signe d'atteintes de la paroi vaginale postérieure, des symptômes urinaires cycliques marquent une atteinte de la vessie, et enfin des troubles intestinaux témoignent d'une atteinte à la fois digestive et vaginale.

L'endométriose profonde est le plus souvent multifocale. Lorsque l'interrogatoire est bien conduit, il donne une bonne évaluation pré opératoire des endométries profondes.

E) L'adénomyose

L'adénomyose ne fait pas partie de la définition de l'endométriose.

Des lésions infiltrant le muscle de la paroi utérine, le myomètre. Elles sont à l'origine d'une atteinte interne de l'utérus, d'où son nom d'endométriose dite « interne ». La paroi de l'utérus va s'épaissir et devenir plus volumineuse et douloureuse. L'adénomyose va créer des règles hémorragiques.

La physiopathologie reste encore mal connue. Toutefois et contrairement à l'endométriose, l'adénomyose touche des femmes multipares de plus de 40 ans. Par conséquent, des traumatismes comme les grossesses, les curetages, les résections endométriales peuvent jouer un rôle dans le développement de l'adénomyose. (6)

III- Diagnostic

L'incompréhension de certaines caractéristiques de la maladie rend la pose de diagnostic difficile. De même que de nombreuses autres maladies peuvent mimer les symptômes de l'endométriose entraînant un retard de diagnostic.

Toutefois, la symptomatologie ne suffit pas à elle seule pour, affirmer le diagnostic, en raison des différentes formes d'endométries, des symptômes non spécifiques et variables de l'endométriose.

La pose de diagnostic de l'endométriose sera optimale, s'il a été associé un interrogatoire et un bilan radiologique.

Les Recommandations de Bonne Pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.

La Haute Autorité de Santé (HAS) et le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) ont ainsi actualisé les recommandations du CNGOF datant de 2005 afin de proposer des recommandations récentes aux professionnels de santé. Elles visent à définir une prise en charge optimale des patientes en France. Les experts de l'HAS et du CNGOF ont commencé par élaborer un argumentaire qui a ensuite permis au groupe de travail d'émettre des recommandations.

Les recommandations proposées sont classées en grade A, B ou C selon des modalités. (cf Figure 5 (17))

| Grade des recommandations | |
|---------------------------|---|
| A | Preuve scientifique établie Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées. |
| B | Présomption scientifique Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte. |
| C | Faible niveau de preuve Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4). |
| AE | Accord d'experts En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires. |

Figure 5 : Grade des recommandations.

Extrait des recommandations du CNGOF datant de 2005 (17)

Cette gradation des recommandations fondée sur le niveau de preuve scientifique de la littérature venant à l'appui de ces recommandations ne présume pas obligatoirement du degré de force de ces recommandations. En effet, il peut exister des recommandations de grade C ou fondées sur un accord d'experts, néanmoins fortes malgré l'absence d'un appui

scientifique. Les raisons de cette absence de données scientifiques peuvent être multiples (historique, éthique, technique).(18)

Ces recommandations concernent le diagnostic et la prise en charge de l'endométriose superficielle, ovarienne et profonde et seront mises en évidence dans cette thèse, au niveau des encadrés.(19)

A) L'endométriose peut-elle être dépistée ?

Le dépistage d'une maladie doit répondre à un certain nombre de critères définis par l'OMS. La liste de ces critères, présentée ci-dessous, est extraite de l'ouvrage «*Principes et pratique du dépistage des maladies* » publié par l'OMS en 1970.(20)

Nous allons ainsi voir si ces critères peuvent s'utiliser dans la maladie de l'endométriose. (21)

- 1) La maladie dont on recherche les cas constitue une menace grave pour la santé publique.**
 - C'est le cas dans l'endométriose. Comme dit précédemment, elle est la première cause d'infertilité en France.
- 2) Un traitement d'efficacité démontrée peut-être administré aux sujets chez lesquels la maladie a été décelée.**
 - Même s'il n'existe pas de traitement définitif contre l'endométriose, deux traitements sont souvent utilisés : le traitement hormonal et le traitement chirurgical.
 - Le traitement hormonal vise à inactiver l'hormone sexuelle féminine : l'œstrogène, car c'est lui qui provoque le développement des lésions endométriales.
 - Le traitement chirurgical, lui, a pour but d'éliminer les foyers endométriaux.
- 3) Les moyens appropriés de diagnostic et de traitement sont disponibles.**
 - L'examen gynécologique et l'échographie sont les premières étapes pour mettre en évidence d'éventuels kystes d'endométriose.
- 4) La maladie est décelable pendant une phase de latence ou au début de la phase clinique.**
 - Il n'est pas encore connu de phase de latence ou de début de phase clinique dans cette maladie.
- 5) Une épreuve ou un examen de dépistage efficace existe.**
 - A ce jour, il n'existe pas d'examen de dépistage dans le cas de cette maladie.
- 6) L'épreuve utilisée est acceptable pour la population.**
 - Un test ne peut pas être appliqué dans le cas de l'endométriose.

7) L'histoire naturelle de la maladie est connue, notamment son évolution de la phase de latence à la phase symptomatique.

- On a encore très peu de données sur la maladie concernant notamment son origine.

8) Le coût de la recherche des cas (y compris les frais de diagnostic et de traitement des sujets reconnus malades) n'est pas disproportionné par rapport au coût global des soins médicaux.

- Le risque majeur d'une stratégie généralisée de dépistage ne répondant pas à des critères validés et à une stratégie définie, est de voir s'accroître de façon exponentielle le nombre d'examens complémentaires.

9) Le choix des sujets qui recevront un traitement est opéré selon des critères préétablis.

10) La recherche des cas est continue et elle n'est pas considérée comme une opération exécutée « une fois pour toutes ».

- Ces deux derniers critères ne sont pas applicables dans le cadre de l'endométriose.

Par conséquent, il n'y a pas de données suffisantes pour permettre de mettre en place un dépistage de l'endométriose dans la population générale et dans des populations à risque augmenté, que ce soit sur des facteurs génétiques (endométriose chez une apparentée) ou sur des facteurs de risque menstruels (volume menstruel augmenté, cycles courts, premières règles précoces). (19)

Un dépistage n'est pas recommandé dans la population générale (Accord professionnel (AP)).

B) L'interrogatoire

L'interrogatoire est mené par un praticien qualifié, à partir de questionnaires et d'échelles, afin de recenser et de quantifier tous les symptômes dont souffrent les patientes.

▪ Une évaluation de la douleur

Grâce à une échelle unidimensionnelle, l'échelle EVA (Echelle Visuelle Analogique) est un outil simple et rapide (cf Figure 6) (22). Elle permet de mesurer l'intensité de la douleur de 0 à 10. On qualifie les douleurs « d'intenses » lorsque le score est supérieur à 7. Dans le cadre de l'endométriose, l'EVA permet d'évaluer les différentes douleurs (dysménorrhées, dyspareunies).

Lorsque les patientes ne parviennent pas à définir elles-mêmes l'intensité de leurs douleurs, des échelles verbales ou numériques seront alors utilisées.(23)

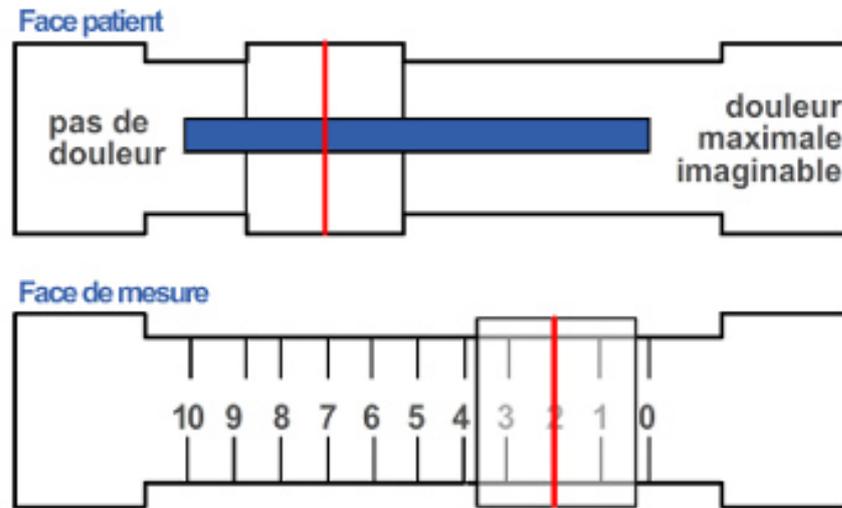


Figure 6: Echelle visuelle analogique (EVA)

Extrait de l'article *Comment réduire la douleur liée à un ulcère de jambe ?* (22)

Dans le cadre de l'évaluation de l'intensité de la douleur et de l'évaluation de l'efficacité antalgique d'un traitement, Il est recommandé d'utiliser l'échelle visuelle analogique (EVA) ou l'échelle numérique subjective (ENS) (Grade A).

- Une évaluation de la qualité de vie

L'endométriose est associée à une altération de la qualité de vie chez les femmes.

Deux questionnaires existent pour évaluer les répercussions sur la qualité de vie.

- Le questionnaire *medical outcome study short form-36* (MOS SF-36) est le plus utilisé en gynécologie, surtout en France et montre d'une façon globale les changements que provoque l'endométriose sur la qualité de vie.
- Une nouvelle échelle a été mise en place par Jones et al. : *l'Endometriosis Health Profile-30* (EHP-30). (24)

Ce questionnaire a été rédigé en une version courte : *Endometriosis health profile-5* (EHP-5) (cf Tableau 1 (24)). Il est adapté et validé pour l'endométriose mais la traduction française quant à elle, attend encore d'être confirmée. L'EHP-5 pourra devenir par la suite le questionnaire de référence permettant d'évaluer la qualité de vie chez des patientes atteintes d'endométriose.

Le but de cette échelle est d'évaluer l'altération que cause l'endométriose sur des gestes de la vie quotidienne et sur lesquels la douleur est susceptible d'avoir un impact négatif :

- ✓ Activité et tâches courantes (vie professionnelle, loisirs, sport, tâches ménagères) ;
- ✓ Relations avec les autres (conjoint, famille, amis, collègues) ;

- ✓ Altération psychologique (anxiété, colère, trouble du sommeil) ;
- ✓ Bien être intérieur (se sentir en forme, plein d'énergie)(9)

A la fin du questionnaire, on obtient un score de qualité de vie.

Tableau 1 Endometriosis health profile 5 : EHP 5
 Extrait de l'article : Adaptation linguistique de l'endometriosis profile health 5 : EHP 5

Au cours des quatre dernières semaines, combien de fois, du fait de votre endométriose...

PARTIE 1

| | Jamais | Rarement | Parfois | Souvent | Toujours |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Avez-vous éprouvé des difficultés à marcher à cause des douleurs ? | <input type="checkbox"/> |
| Avez-vous eu l'impression que vos symptômes réglaient votre vie ? | <input type="checkbox"/> |
| Avez-vous eu des changements d'humeur ? | <input type="checkbox"/> |
| Avez-vous eu l'impression que les autres ne comprenaient pas ce que vous endurez ? | <input type="checkbox"/> |
| Avez-vous eu l'impression que votre apparence avait changée ? | <input type="checkbox"/> |

PARTIE 2

| | Jamais | Rarement | Parfois | Souvent | Toujours |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Avez-vous été incapable d'assurer des obligations professionnelles à cause des douleurs? | <input type="checkbox"/> |
| Avez-vous trouvé difficile de vous occuper de votre (vos) enfant(s) ? | <input type="checkbox"/> |
| Vous êtes vous sentie inquiète à l'idée d'avoir des rapports à cause de la douleur ? | <input type="checkbox"/> |
| Avez-vous eu le sentiment que les médecins pensaient que c'était dans votre tête? | <input type="checkbox"/> |
| Avez-vous été déçue parce que le traitement ne marchait pas ? | <input type="checkbox"/> |
| Vous êtes vous sentie déprimée face à l'éventualité de ne pas avoir d'enfants ou d'autres enfants ? | <input type="checkbox"/> |

▪ La recherche des signes évocateurs et localisateurs :

Il existe 5 signes majeurs évoquant la maladie.

- Des dysménorrhées intenses correspondant à des douleurs avant ou au début des règles. Elles inaugurent souvent la maladie. Chez certaines femmes, les douleurs peuvent être invalidantes et plus intenses si le flux est important. Elles vont se situer au niveau du bas ventre mais peuvent irradier dans le dos.
- Des dyspareunies profondes traduisant des douleurs au moment des rapports sexuels. Elles sont ressenties au niveau du bas ventre et sont toujours profondes, déclenchées par la pénétration lors du contact entre la verge et le fond du vagin.(25) Les dyspareunies font de ce symptôme un des symptômes majeurs car particulièrement invalidant lorsque les douleurs surviennent à chaque rapport sexuel.
- Des signes digestifs notamment des douleurs à la défécation, une alternance de diarrhées et de constipation au moment des règles, plus rarement la présence de sang

dans les selles (=rectorragies) et des phénomènes d'occlusion (ballonnements abdominaux, arrêt des selles et des gaz). Lorsque ces signes surviennent, on parle d'endométriose digestive puisqu'elle touche l'intestin, le colon et le rectum. Dans de nombreux cas, ces symptômes sont l'effet d'une inflammation accompagnant une endométriose superficielle à proximité du rectum. Chez certaines patientes, ces signes digestifs ne sont pas dus à l'endométriose mais à la présence concomitante d'une maladie digestive fonctionnelle (maladie du côlon irritable) ou inflammatoire (maladie de Crohn).(26)

- Des signes urinaires fonctionnels. Lorsque les lésions endométriales infiltrant la vessie on parle d'endométriose vésicale. Les symptômes peuvent rappeler ceux survenant lors d'une infection urinaire : une envie fréquente d'uriner (=pollakiurie), des difficultés à vider la vessie (=dysuries), des douleurs pelviennes et urinaires et la présence de sang dans les urines mais avec un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) négatif. (27)
- L'infertilité. Cependant, toutes les femmes souffrant d'endométriose ne sont pas infertiles.

En cas de consultation pour des douleurs pelviennes chroniques ou une suspicion d'endométriose, il est recommandé d'évaluer la douleur (intensité, retentissement) et de rechercher les symptômes évocateurs et localisateurs de l'endométriose (Grade B).

Lorsque la dysménorrhée se trouve être isolée et que la patiente ne présente pas d'autres symptômes douloureux, ni une envie de grossesse immédiate, elle sera alors mise sous contraceptif hormonal. Si cette prise de contraceptif la soulage, il n'y a pas lieu de rechercher une endométriose.

Par conséquent, la prise en charge de l'endométriose n'est pas systématique.

C) Le bilan d'imagerie

Une fois que l'interrogatoire a été conduit et qu'il est en faveur d'une endométriose, la patiente va alors subir des examens d'imageries.

1) Les examens de première intention

Les examens de première intention sont : (cf Figure 10 (17))

- ✓ L'examen clinique (pelvien si possible) ;

✓ L'échographie pelvienne

Ils sont réalisés par un médecin généraliste, un gynécologue ou une sage-femme.

- L'examen gynécologique

La pertinence de cet examen est augmentée lorsqu'il est effectué en période menstruelle. Il va rechercher des signes évocateurs d'une endométriose, en incluant l'examen du cul-de-sac vaginal postérieur à travers :

- la **visualisation de lésions bleutées caractéristiques** à l'examen au spéculum. Ces lésions se trouvent au niveau de l'aire rétrocervicale et dans la partie supérieure de la paroi vaginale postérieure. Cependant le résultat de cette inspection est souvent normal, seulement 5 à 17% des cas d'endométrioses présentent ce type de lésions bleutées. (28)(cf Figure 7 (29))



Figure 7 : Lésions bleuâtres à l'examen vaginal après hystérectomie.

Extrait de la revue *Prise en charge de l'endométriose* (29)

- l'**existence de lésions nodulaires** mises en évidence par le toucher vaginal. La palpation de ces nodules se fera au niveau des ligaments utéro-sacrés et au niveau du cul-de-sac postérieur encore appelé cul-de-sac de Douglas. (cf Figure 8)(2)

Le toucher rectal pourra compléter l'examen si une atteinte au niveau du rectum est suspectée.

- la **douleur** ressentie au moment de la mise en tension des ligaments utéro-sacrés.

- un **utérus rétroversé**

La présence de ces signes évocateurs est associée à l'existence d'une endométriose.

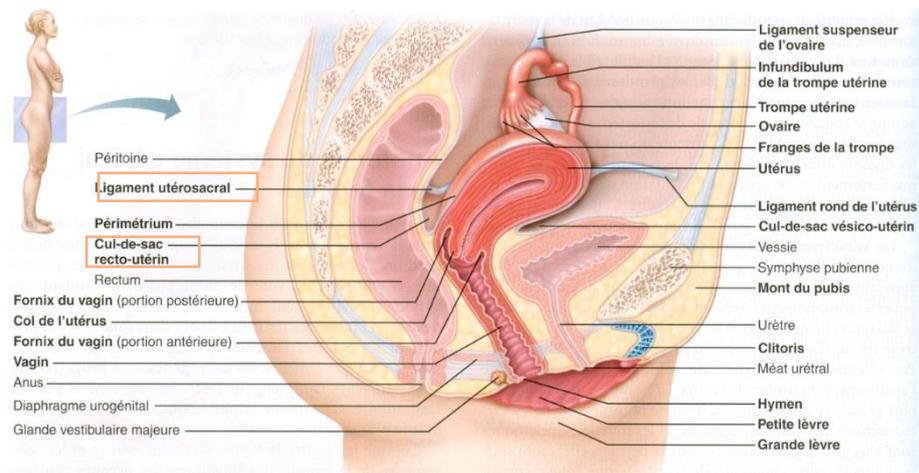


Figure 8 : Anatomie du système utéro-vaginal

D'après Marieb EN, Anatomie et physiologie humaines, Editions Pearson (2)

En présence de symptômes évocateurs d'endométriose, un examen gynécologique orienté est recommandé, quand il est possible, incluant l'examen du cul-de-sac vaginal postérieur (Grade C).

En présence de ces signes, des explorations complémentaires sont recommandées (Grade C).

- L'échographie pelvienne

L'échographie pelvienne utilise la voie endo-vaginale et est réalisée par un échographiste non expert en endométriose. On parle d'échographie endovaginale ou endopelvienne. Il consiste en l'introduction d'une sonde par le vagin pour visualiser la muqueuse de l'utérus et des ovaires. (cf Figure 9) (30)

Devant une suspicion d'endométriose, l'échographie pelvienne est prescrite en raison de sa bonne innocuité et de sa bonne sensibilité.

C'est l'examen de première intention dans le cas d'une atteinte des ovaires par des cellules endométriales. Elle est aussi recommandée avant toute chirurgie d'endométriose afin de prévoir d'éventuels gestes urinaires et/ou digestifs, lorsqu'aucune autre imagerie n'est disponible.

A l'échographie, les lésions de l'ovaire vont présenter un aspect kystique observable grâce à un fin « piqueté » échogène et hématique, typique d'un endométriome.

Dans sa forme typique, le kyste ovarien est de forme ovale, à contours réguliers. Il est à paroi fine si le kyste est récent ou épaisse lorsqu'il s'agit de kystes anciens. Leurs tailles

varient entre 20 et 60 mm (31) et peuvent être bilatéraux dans 42% des cas. (32)

L'absence de signal au Doppler traduit le défaut de vascularisation au sein des foyers kystiques et confirme la présence d'un endométriome.

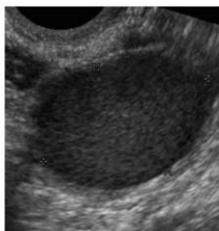


Figure 9 : Une formation ovarienne homogène contenant un fin piqueté échogène évocateur d'un endométriome

Image extraite de l'article *Imagerie de l'endométriose* (30)

Il faudra être prudent chez une femme ménopausée car le diagnostic d'endométriome ne doit pas être confondu avec une tumeur maligne.

Les patientes présentant un endométriome, ont un risque important de souffrir d'endométrioses profondes car la fréquence de ces lésions, lorsqu'elle est associée à un endométriome, est élevée. Si la présence d'endométriome est affirmée, il faudra rechercher une endométriose profonde par des examens de seconde intention. (Grade C) (10)

De même, lors de la découverte d'une masse ovarienne atypique (non typique d'endométriome), des examens de seconde intention devront être réalisés par des praticiens référents. (33)

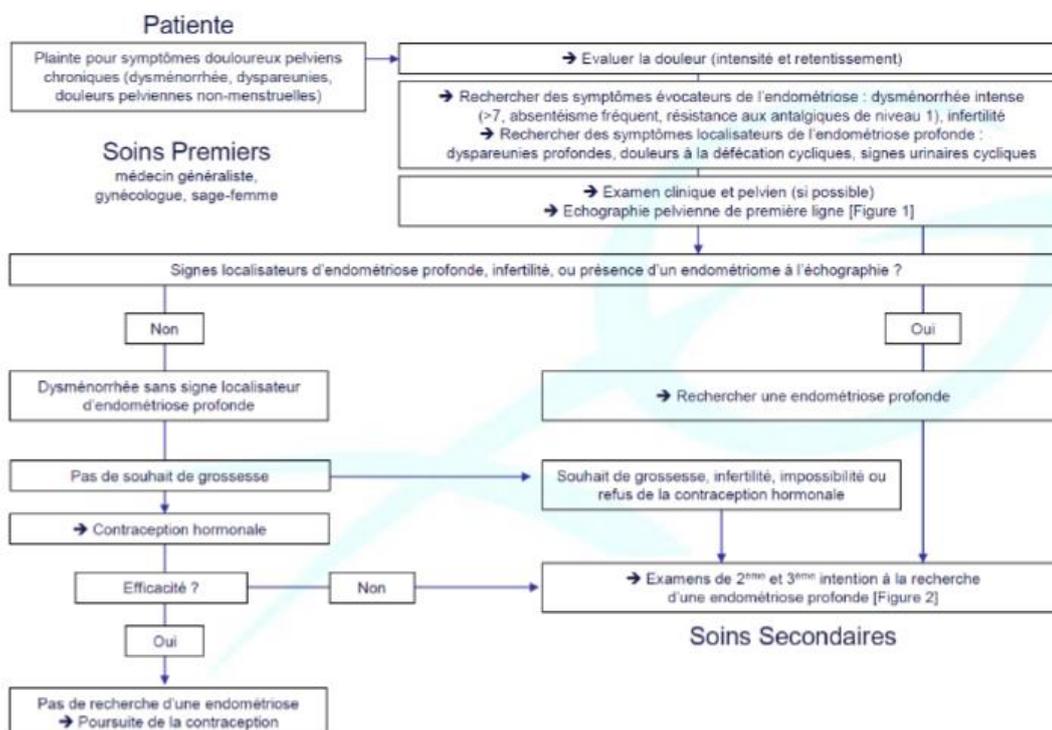


Figure 10 : Examens de première intention à la recherche d'une endométriose

Extrait de l'article *Prise de la charge de l'endométriose Méthode Recommandations pour la pratique clinique rédigé par l'HAS* (17)

Chez les patientes souffrant de douleurs pelviennes chroniques, il est recommandé de rechercher une endométriose profonde en cas de douleur à la défécation pendant les règles, de signes urinaires cycliques, de dyspareunie profonde intense, ou d'infertilité associée.

(Grade B)

2) Les examens de seconde intention

Face à des signes localisateurs d'une endométriose profonde ou d'une masse ovarienne atypique d'un endométriome ou devant le diagnostic d'un endométriome, des examens de seconde intention seront réalisés pour confirmer le premier diagnostic :

- Soit par un **examen pelvien** réalisé par un clinicien référent devant des signes évocateurs d'une endométriose profonde (douleurs à la défécation et pendant les règles, de dyspareunie profonde intense ou d'infertilité associée)
- Soit par l'Imagerie de Résonance Magnétique nucléaire= **IRM pelvienne** ;
- Soit par une **échographie pelvienne** réalisée par un médecin échographiste référent.

La réalisation de ces examens est à discuter en fonction du type d'endométriose suspectée, de la stratégie thérapeutique envisagée et de l'information à donner à la patiente. (34)
Leur but étant d'anticiper l'évolution des lésions en fonction de leur taille, de leur localisation et du profil de la patiente (désir de grossesse, âge).

Même si l'IRM pelvienne et l'échographie pelvienne apportent des informations différentes, elles restent toutefois complémentaires dans l'interprétation du diagnostic, notamment pour le diagnostic d'un endométriome. Leur interprétation doit permettre de déterminer la taille des lésions endométriales ainsi que leur localisation anatomique.

Toutes deux permettront de confirmer le diagnostic et la nécessité de rechercher des localisations digestives et urinaires associées. (21)

L'IRM et l'échographie pelvienne ne sont pas recommandées pour mettre en évidence des lésions endométriosiques superficielles.

a) L'échographie pelvienne

Dans le cas d'une **suspicion d'endométriose pelvienne profonde** :

Une échographie de deuxième intention devra être réalisée. Elle sera alors interprétée par un praticien échographiste expert en endométriose afin de confirmer le diagnostic. Mais cette méthode d'imagerie présente des limites dans le diagnostic d'endométriose profonde en raison d'une connaissance actuelle limitée de la sémiologie échographique de l'EP et d'une difficulté à diagnostiquer certaines atteintes (ligaments utéro-sacrés, vagin,...).(35)

L'échographie pelvienne réalisée pour rechercher une endométriose profonde doit être réalisée par un échographiste référent en endométriose (grade B).

b) L'IRM pelvienne

L'Imagerie par Résonance Magnétique nucléaire (IRM) pelvienne prend une place importante dans la pose du diagnostic et l'évaluation de l'endométriose. Au fil du temps, elle est devenue plus facilement accessible, avec davantage de données de l'IRM dans la prise en charge de l'endométriose.

Définition d'une IRM : Une séquence d'IRM va faire osciller ou résonner certains noyaux du corps (particulièrement des particules de protons) en mettant le sujet dans un champ magnétique intense. C'est un ensemble d'impulsions excitatrices dont les paramètres sont ajustés pour obtenir une image avec un contraste donné (T1 et T2 par exemple).

- ✓ Une image pondérée en T1 montre que la graisse apparaît hyper-intense (couleur claire) alors que l'eau est hypo-intense (couleur foncée)
- ✓ Pour une image pondérée en T2 c'est l'inverse qui sera observé, l'eau sera hyper-intense (couleur claire) tandis que la graisse sera en hypo-signal (couleur foncée).

Cet examen consiste en l'injection d'un produit de contraste, le gadolinium, pour opacifier les organes comme la vessie et le rectum. Il va mettre en évidence des masses anormales comme des kystes ovariens ou des nodules si leur taille est supérieure à 1 cm.

La surveillance systématique par imagerie des patientes traitées pour endométriose et asymptomatique n'est pas recommandée. (Grade C)

1) Dans le cas d'une suspicion d'endométriome :

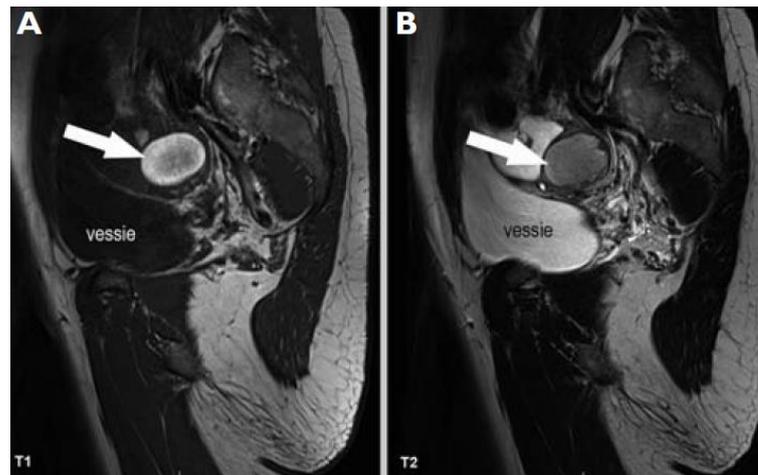


Figure 11: Images IRM pondérées en T1 et T2 d'un endométriome gauche
Image A = l'image IRM pondérée en T1 montrant une masse bien délimitée hyper-intense (flèche). La vessie apparaît en hypo-signal.
Image B = l'image IRM pondérée en T2, l'endométriome apparaît plus foncé (hyposignal) à l'inverse de la vessie qui est en hyper-signal. La graisse est en hyper-signal sur les deux séquences.
Image extraite de la synthèse *Prise en charge des endométriomes et de l'endométriose recto-vaginale et vésicale* (36)

L'IRM permettra de détecter le signal hémorragique des lésions endométriales dû à leur comportement caractéristique. A la différence de l'échographie pelvienne, elle n'apportera pas d'information complémentaire sauf pour dépister des lésions profondes fréquemment associées. (32)

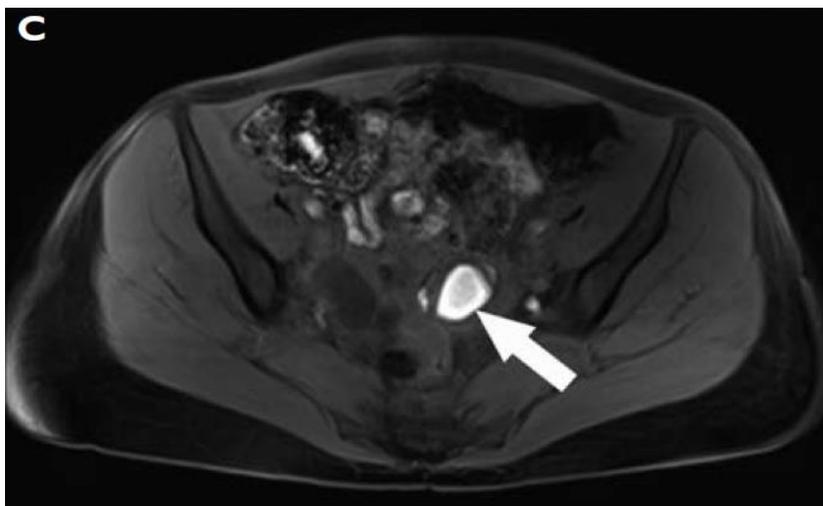
Elle permet de différencier, par l'intermédiaire de contraste tissulaire, les endométriomes des kystes dermoïdes (amas de cellules immatures à l'intérieur des ovaires).

Les endométriomes apparaissent spontanément comme des formations hyper-intenses en séquence pondérée T1 s'atténuant en séquence T2 car leur contenu hématique est riche en méthémoglobine, en produits de dégradation de l'hémoglobine et en protéines. Cet hypo-signal en séquence T2 dénommé « *shading* » conforte le diagnostic d'endométriome.

L'hyper-signal en T1 persiste sur les séquences même après suppression du signal de la graisse, à la différence des kystes dermoïdes, riches en graisse qui apparaissent en hyposignal.

Si l'IRM ne coïncide pas avec l'examen clinique ou avec l'échographie pelvienne, il sera possible de procéder à une deuxième lecture de ce dernier par un radiologue référent en endométriose.

Les images suivantes d'IRM montrent la présence d'un endométriome gauche chez une femme de 36 ans souffrant d'infertilité et de dysménorrhée. (cf Figure 11 et 12 (36)).



*Figure 12: IRM pondérée en T1 d'un endométriome gauche
 Sur l'image C pondérée en T1 avec saturation de graisse, la masse reste en hyper-signal (flèche)
 montrant sa nature protéino-hématique.
 Image extraite de la synthèse Prise en charge des endométriomes et de l'endométriose recto-
 vaginale et vésicale (36)*

2) Dans le cas d'une suspicion d'endométriose pelvienne profonde :

L'endométriose pelvienne profonde se définit par la présence de tissu endométrial qui infiltre les ligaments utéro-sacrés ou la paroi des organes pelviens.

Elle est constituée d'une hyperplasie fibromusculaire visible par l'IRM pelvienne, plus sensible (Se = 0.95) et moins spécifique que l'échographie pelvienne. (10)

L'interprétation des images de l'IRM pelvienne est faite par un radiologue formé.

En cas de masse ovarienne indéterminée (non typique d'endométriome) en échographie, la réalisation d'une IRM pelvienne (grade B) et/ou une nouvelle échographie par un expert (grade A) sont recommandées.

Les différentes atteintes par l'EP, visible en IRM vont être :

- Atteinte des ligaments utéro-sacrés (LUS) :

L'envahissement d'un ligament utéro-sacré est observé lorsqu'il présente un épaissement irrégulier de plus de 3mm et/ou est porteur de nodules fibreux plus ou moins spiculés, à l'origine de douleurs très invalidantes. (21)

Un épaissement irrégulier ou nodulaire des ligaments croisés renforce le diagnostic d'endométriose des LUS, d'autant plus s'il est asymétrique.

Cet envahissement est représenté à l'IRM pelvien par des épaisissements nodulaires hypointenses. Il montre des nodules fibreux ayant perdu le signal hémorragique ainsi que des lésions hémorragiques récentes. (cf Figure 13 (16))

La sensibilité est de 76% et la spécificité de 93% pour l'identification des nodules implantés au niveau des ligaments utéro-sacrés visibles à l'IRM.(21)

Lorsque les ligaments utéro-sacrés sont sains, ils ne sont pas visibles à l'IRM.

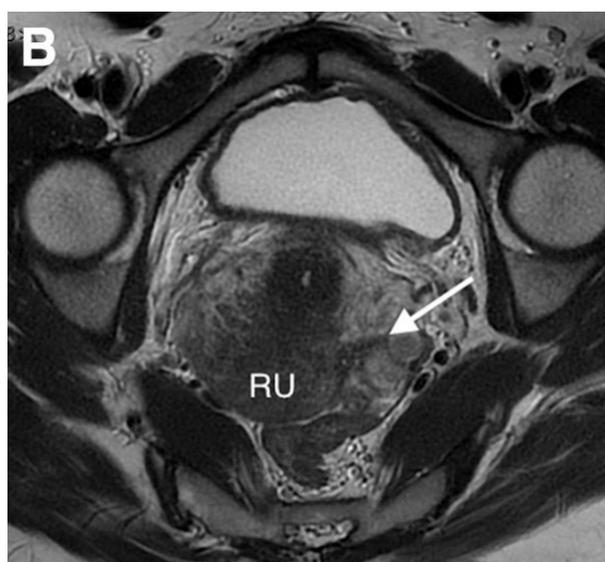


Figure 13 : Image d'IRM pondérée en T2 chez une patiente avec un utérus rétroversé (RU) montrant un épaissement linéaire irrégulier du ligament utéro sacré gauche (flèche)

Image extraite de l'article *Diagnosis of deep endometriosis : clinical examination, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and other techniques.*(16)

- Atteinte du rectosigmoïde

L'endométriose digestive représente la forme la plus sévère d'atteinte de l'endométriose profonde. La localisation la plus touchée est celle représentée par la charnière recto sigmoïdienne résultant d'une atteinte par continuité du torus utérin et des ligaments utérosacrés. (35) Elle est mise en évidence par des nodules au niveau de la paroi antérieure du rectum ou de la partie basse du sigmoïde, par une absence d'hypo-signal au niveau de la paroi et une disparition de tissu graisseux entre l'utérus et le rectum ou le sigmoïde.(21) (cf Figure 14 (16))

L'IRM est la meilleure technique pour l'identification des nodules recto-sigmoïdiens avec une sensibilité de 88% et une spécificité de 97%.(21)

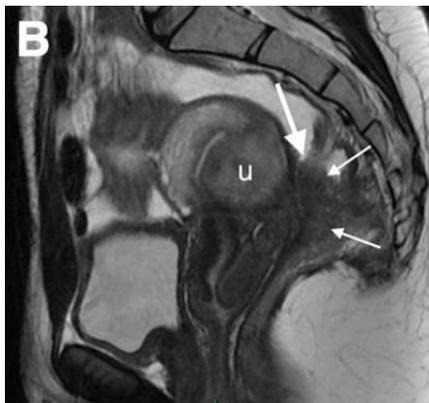


Figure 14: Image d'IRM pondérée en T2 montrant une lésion hypointense (flèche) juste derrière l'utérus (U), mettant en évidence une endométriose rectosigmoïdale du côlon.

Image extraite de l'article *Diagnosis of deep endometriosis : clinical examination, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and other techniques.*(16)

- Atteinte de la cloison recto vaginale

Les lésions touchant la zone du rectum sont appelées nodules de la cloison recto vaginale (NCRV). Ils s'accrochent entre le torus utérin et le fourreau vaginal postérieure, d'où le terme de NCRV. Ils apparaissent hypo-intenses avec des glandes hémorragiques hyper-intenses. La sensibilité est de 80% et la spécificité de 97.8 % pour l'identification de nodules de la paroi recto vaginale à l'IRM.(21) (cf Figure 15 (16))

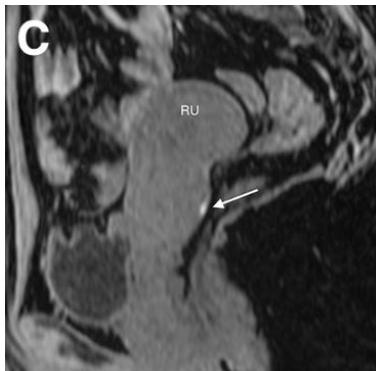


Figure 15 : Image d'IRM avec suppression des graisses montrant un épaissement de la paroi vaginale (flèche) avec un point d'intensité de signal élevé en T1 mettant en évidence l'aspect typique d'une endométriose vaginale.

Image extraite de l'article *Diagnosis of deep endometriosis : clinical examination, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and other techniques.*(16)

- Atteinte de la vessie

La vessie est une localisation rarement touchée par des cellules endométriales. Lorsqu'elle l'est, les nodules se logent au niveau du cul-de-sac antérieur.

L'injection de gadolinium pour l'IRM pelvienne va permettre une bonne visualisation de la paroi de la vessie et l'envahissement de la musculature. Cet épaissement apparaît en hypo-signal T2.

L'encadré ci-dessous reprend les recommandations définies par l'HAS pour les examens de deuxième intention.

Dans l'endométriose pelvienne profonde, l'échographie pelvienne de deuxième intention réalisée par un médecin échographiste référent, ou l'IRM pelvienne interprétée par un radiologue référent peuvent être proposées afin de confirmer le diagnostic (grade B).

Si l'échographie réalisée par un opérateur expérimenté est négative, une IRM réalisée par un radiologue formé peut être proposée (AP).

Si l'IRM pelvienne est discordante avec la clinique ou l'échographie, une seconde lecture de l'IRM par un radiologue référent peut être proposée (AP).

Le compte rendu des examens (IRM ou échographie) doit décrire la taille des lésions ainsi que les localisations anatomiques de l'endométriose visibles sur l'examen (grade B).

3) Examens complémentaires de troisième intention

Si les examens de deuxième intention ne permettent pas de mettre en évidence l'envahissement du colon dans le cas d'une endométriose profonde, des examens de troisième intention sont réalisés à la demande du spécialiste dans des situations spécifiques. (19) (Cf Figure 16 (17))

Devant une endométriose profonde avec suspicion d'une atteinte digestive, il est recommandé de confirmer ou non la présence de cette atteinte en préopératoire.

- Lors d'une atteinte de la musculature recto-sigmoïdienne :

L'écho-endoscopie rectale (EER) sera plus performante que l'IRM pour poser le diagnostic. L'EER permet une analyse complète du rectosigmoïde. Elle peut dépister une éventuelle atteinte de la paroi digestive.

En revanche, l'échographie pelvienne aura les mêmes performances diagnostiques que l'EER.

- Lors d'une atteinte digestive du rectosigmoïde et de l'iléo-cæcale

Le colo-scanner (colo-CT) est la technique la plus appropriée pour les localisations coliques.
(19)

Le diagnostic définitif de l'endométriose et l'évaluation de l'extension des lésions reposent avant tout sur la cœlioscopie avec une analyse histologique des localisations pathologiques. Toutefois, sa pertinence diagnostique varie selon le type de lésions visibles.

La cœlioscopie encore appelée « laparoscopie » est une technique d'endoscopie médicale qui consiste à réaliser de petites incisions au niveau de la paroi abdominale afin d'y introduire un endoscope et de visualiser les organes génitaux, urinaires et digestifs.

Cette exploration permet une inspection visuelle des lésions endométriosiques au niveau du bassin, en plus de deux cas particuliers que sont la mise en évidence de lésions bleutées accessibles directement au spéculum dans le cul-de-sac vaginal et la cystoscopie.

La cœlioscopie doit être pratiquée devant des formes cliniques et paracliniques évocatrices d'endométriose :

- Des symptômes douloureux, comme : des douleurs pelviennes chroniques, des dysménorrhées, des dyspareunies, des douleurs à la défécation, des douleurs urinaires ;
- Une infertilité
- Des méno-métrorragies ;
- Un bilan d'un kyste ovarien organique aux caractéristiques échographiques évocatrices d'un endométriome.(37)

Certaines lésions vont avoir un aspect macroscopique caractéristique. Elles sont alors appelées lésions « typiques ». Elles sont constituées de lésions pigmentées, formant des granulations millimétriques ou des petits patches de couleur bleue, marron ou noire. Ces lésions sont souvent associées à des plaques fibreuses blanches pouvant être rétractiles et sont reconnues depuis longtemps comme spécifiques de l'endométriose.

En revanche, les lésions « atypiques » reconnues dans les années 1980, sont moins pigmentées mais plus fréquentes que les lésions « typiques ».

Elles sont représentées macroscopiquement comme des lésions en relief, papulaires, vésiculaires ou polypoïdes, de consistance molle, de couleur claire, framboise ou bordeaux ou sous forme de lésions inflammatoires entourées d'un réseau vasculaire visible. (37)

L'exploration coelioscopique doit répondre à un cahier des charges codifié (avis d'experts).

Les détails de la coelioscopie doivent comprendre les éléments suivants :

- Un examen sous anesthésie générale : spéculum, touchers pelviens, palpation abdominale
- La patiente doit être en position décubitus dorsal
- Une canulation utérine permettant une bonne mobilisation utérine et un test au bleu de méthylène apparaissent souhaitables
- Elle débute par une exploration abdominale minutieuse puis pelvienne qui comprend l'examen visuel et/ou palpatoire :
 - o Des gouttières pariéto-coliques, des coupes diaphragmatiques, du foie, du tube digestif, de l'appendice ;
 - o Du cul-de-sac vésico-utérin, des ligaments utéro-sacrés, du Douglas ;
 - o De l'utérus
 - o Des trompes, des ovaires, des fossettes ovariennes et des uretères ;
- La mobilisation douce des organes
- La cytologie péritonéale est systématique en cas de kyste ovarien (37)

Avoir recours à la coelioscopie permet l'ablation chirurgicale des atteintes endométriosiques sans avoir recours en premier à la laparotomie.

Cependant cette méthode présente des inconvénients puisqu'elle nécessite d'être sous anesthésie générale, d'ignorer certaines lésions endométriosiques notamment les atteintes sous péritonéales et des lésions marquées par des adhérences ou des implants endométriosiques intra-ovariens. De même que son recours ne peut être réitéré, à cause du caractère chronique et récidivant de cette maladie.

La coelioscopie est fondamentale pour le diagnostic des endométriomes et des lésions endométriosiques profondes même si les méthodes d'imagerie sont une alternative fondamentale et doivent précéder la coelioscopie. (35)

| |
|--|
| La réalisation d'une coelioscopie uniquement dans le but de confirmer le diagnostic n'est pas recommandée. (Grade B) |
|--|

Soins Secondaires, examens de 2^{ème} et 3^{ème} intention à la recherche d'une endométriose

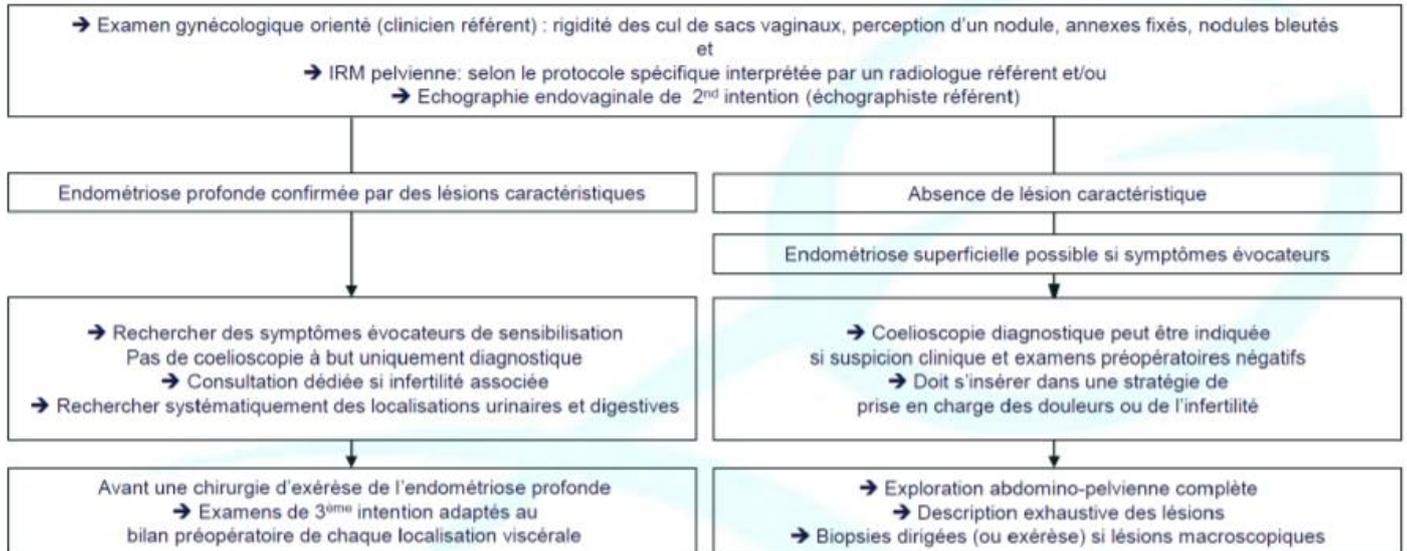


Figure 16: Examens de deuxième et troisième intention dans le diagnostic de l'endométriose.

Extrait de l'article *Prise de la charge de l'endométriose Méthode Recommandations pour la pratique clinique* rédigé par l'HAS (17)

Les encadrés ci-dessous, vont faire le résumé des recommandations de l'HAS pour les examens de troisième intention.

Avant de réaliser une chirurgie d'exérèse pour une endométriose profonde avec suspicion d'atteinte digestive, il est recommandé de confirmer ou non la présence de cette atteinte en préopératoire afin d'apporter une information éclairée aux patientes et d'organiser le cas échéant une prise en charge multidisciplinaire (accord d'experts). Afin de confirmer l'atteinte digestive et de préciser ses caractéristiques (multi- ou unifocalité, diamètre lésionnel, profondeur d'infiltration, hauteur, circonférence, caractère sténosant), il est recommandé de réaliser un examen dédié pouvant être en fonction des expertises à disposition et des localisations lésionnelles : échographie endo-vaginale, IRM pelvienne, écho-endoscopie rectale, ou colo-scanner (accord d'experts). Lorsque les examens d'imagerie de deuxième intention (échographie endo-vaginale, IRM pelvienne) ne permettent pas de conclure sur l'envahissement du côlon par l'endométriose profonde, les examens recommandés en troisième intention sont l'écho-endoscopie rectale pour les localisations recto-sigmoïdiennes, et le colo-scanner pour les localisations coliques plus en amont (grade C). La coloscopie n'est pas recommandée en première intention en cas de suspicion d'endométriose profonde postérieure (grade C). En revanche celle-ci peut être utile pour éliminer un diagnostic différentiel (accord professionnel).

La réalisation des biopsies dirigées en cas de lésions typiques et atypiques lors d'une cœlioscopie diagnostique est recommandée pour confirmer le diagnostic d'endométriose (grade B). A l'inverse, lorsque la cœlioscopie diagnostique ne met pas en évidence de lésions macroscopiques visibles et si celle-ci a comporté une exploration satisfaisante de la région abdomino-pelvienne (cf. supra) elle permet d'éliminer l'endométriose comme étiologie des symptômes et d'aider le clinicien dans sa prise en charge en cas de douleurs et/ou d'infertilité (AP).

▪ Existe-il des marqueurs de l'endométriose ?

Les méthodes d'imagerie (échographie pelvienne et IRM pelvienne) sont fondamentales pour déterminer de manière précise la localisation des lésions endométriosiques mais restent cependant imprécises pour les formes péritonéales superficielles et dépendent du niveau d'expérience de l'opérateur.

Ainsi, la prise en charge de l'endométriose ferait une avancée considérable si un biomarqueur non invasif pouvait être utilisé, réduisant de manière significative le temps entre l'apparition des symptômes et le début de la mise en place d'un traitement, ainsi que l'évolution et les éventuelles récurrences de la maladie.

Les lésions endométriosiques sont souvent petites, ont un contenu cellulaire rare et ne libèrent ni médiateurs inflammatoires, ni facteurs de croissance en quantités suffisantes pour pouvoir être détectés. Les femmes chez lesquelles l'endométriose a été confirmée présentent des taux de marqueurs sériques normaux conférant une faible sensibilité à la méthode. Les données actuelles de l'endométriose n'ont pas mis en évidence un antigène spécifique de l'endométriose ni de molécule spécifique de l'endomètre à rechercher. (38)

La protéine la plus étudiée est le CA-125, une glycoprotéine produite par les cellules endométriosiques en réponse à une réaction inflammatoire.

Ce marqueur a montré des taux plus élevés en période menstruelle et plus bas au cours des phases folliculaires et ovulatoires.

Même si ce marqueur CA-125 apparaît plus important chez les femmes endométriosiques en période de menstruation, il n'est cependant pas spécifique de l'endométriose.

Son dosage plasmatique à visée diagnostique et pronostique n'est pas recommandé car il a un potentiel limité avec une faible sensibilité (28%) et une spécificité élevée (90%)(39) .

Il n'y a donc pas d'intérêt à faire de dosage biologique dans l'endométriose.

Seconde partie : conséquences physiopathologiques

L'endométriose est une maladie bénigne mais qui peut avoir de lourdes conséquences chez la femme qui en souffre. Nous allons voir dans cette seconde partie les différentes conséquences de l'endométriose et son impact sur la vie d'une femme.

I- Douleurs

La douleur est définie par l'IASP (*International Association for the Study of Pain*) comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à des lésions tissulaires réelles ou potentielles, ou décrite en termes de telles lésions. »

Le symptôme principal dans l'endométriose est la douleur. Toutefois, la douleur n'est pas synonyme d'endométriose. Elle reste un élément d'orientation, elle n'est pas spécifique à l'endométriose car elle peut également apparaître dans d'autres pathologies abdomino-pelviennes.

L'endométriose peut être associée à des maladies telles que des cystites, syndrome du côlon irritable, des fibromyalgies, elles aussi ayant comme composante la douleur.

Les dysménorrhées, les dyspareunies et les douleurs pelviennes chroniques (douleurs perçues comme provenant du bassin pendant plus de 6 mois) représentent la « triade » des symptômes douloureux associés à l'endométriose.

Les dysménorrhées représentent 77% des patientes atteintes d'endométriose ovarienne, les dyspareunies 39% et les douleurs inter-menstruelles 62% des femmes. (40)

A) Le mécanisme de la douleur

Dans le cas de l'endométriose, la douleur fait suite à l'activation du système nerveux central provoquée par différents mécanismes : l'inflammation, les adhérences et l'infiltration nerveuse.

1) L'inflammation

Les lésions endométriosiques entraînent une réaction inflammatoire. Elle commence par l'activation des macrophages et l'augmentation de la concentration des lymphocytes. A la suite, des facteurs pro-inflammatoires vont être sécrétés : des cytokines, des prostaglandines et des facteurs de croissance. La libération de prostaglandines dans le liquide menstruel entraîne la mise en place de contractions utérines et de dysménorrhées.

(41)

Les répétitions des processus inflammatoires provoquent l'apparition d'un tissu cicatriciel sous péritonéal. Ce tissu va infiltrer les nerfs proches des lésions endométriosiques causant une rétraction des fibres qui entraîne une stimulation de la douleur.

Intervient également une néovascularisation, par l'innervation de néovaisseaux, et une sécrétion de facteurs de croissance : VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) et NGF (*Nerve Growth Factor*).

2) Les adhérences

Au sein des lésions endométriosiques, les poussées inflammatoires vont entraîner la formation d'adhérences denses et vascularisées. Elles seront par la suite innervées contribuant ainsi au mécanisme de la douleur. (41)

3) L'infiltration nerveuse

Mechsner et al. ont mis en évidence un lien entre la densité des fibres nerveuses et la sévérité des douleurs pelviennes. (14)

En effet, les nerfs sont responsables de la transmission des signaux nociceptifs de la périphérie vers le cerveau. Des récepteurs spécifiques présents au niveau des nerfs, appelés des nocicepteurs, détectent le message douloureux. Ce stimulus nocif va être envoyé au cerveau par l'intermédiaire de la moelle épinière. Ce phénomène est appelé la nociception. Tout au long de cette voie, divers facteurs peuvent modifier la douleur globale perçue soit par une amplification, soit par une réduction de celle-ci. (cf Figure 18)(42)

Au niveau des nerfs, on retrouve des récepteurs hormonaux, notamment à la progestérone, qui joue aussi un rôle sur la transmission de la nociception. (41)

Chez les patientes atteintes d'endométriose, on peut ainsi chercher une altération des nerfs à l'origine de la modification des signaux perçus par le cerveau. Les lésions endométriosiques sont innervées, ce qui peut expliquer les altérations de la structure ou de la fonction des nerfs périphériques. (42)

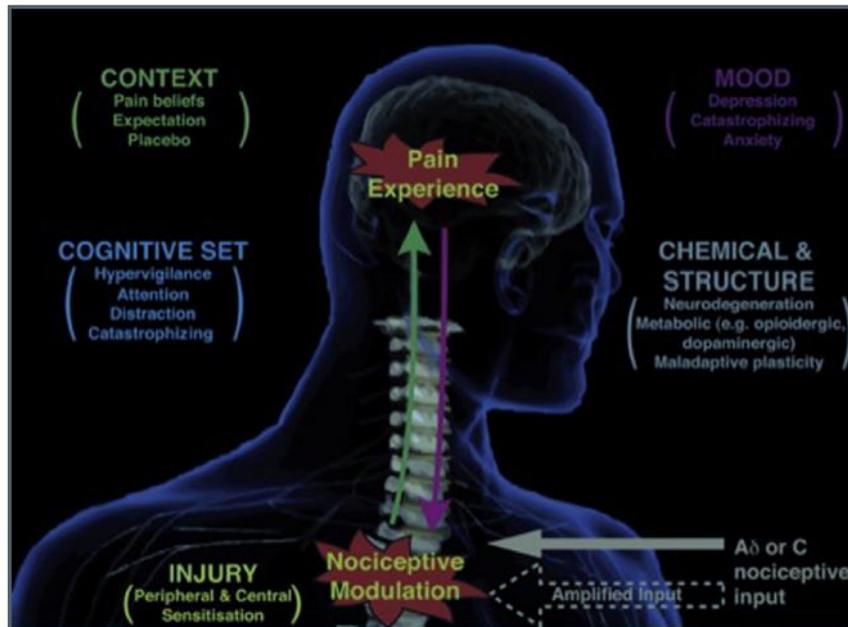


Figure 17 : La douleur peut être influencée par divers facteurs.

Le stimulus se déplace de la périphérie vers le cerveau en passant par la moelle épinière. Les flèches représentent les modulations nociceptives de la douleur soit ascendantes (vers le cerveau) ou descendantes (venant du cerveau). Ces modulations peuvent aussi être dues à une altération de la sensibilisation centrale et périphérique. De nombreux facteurs affectent la douleur au niveau central : le contexte, l'humeur, l'ensemble cognitif, la chimie et la structure.

D'après l'extrait de la revue *Pathophysiology of endometriosis-associated pain* (42)

B) Le traitement

L'endométriose doit être prise en charge lorsqu'il y a un retentissement fonctionnel (douleur ou infertilité) ou une altération fonctionnelle des organes (occlusion digestive, compression des voies urinaires), selon les recommandations du CNGOF-HAS de 2018.(41)

Elle peut se faire soit par des traitements médicaux, soit par des traitements chirurgicaux que nous allons détailler.

Mais cette prise en charge reste complexe, en raison d'une localisation et d'un degré d'infiltration qui ne sont pas toujours en lien avec la sévérité des douleurs.

L'évaluation des douleurs et de la qualité de vie avant, pendant et après tout traitement est primordiale pour permettre une prise en charge adaptée à chaque patiente.

Le médecin doit ainsi évaluer les bénéfices et les risques de chacune des stratégies et il doit aussi prendre en compte les craintes de sa patiente.

1) *Le traitement médical*

Le traitement médical réduit les symptômes douloureux *via* l'aménorrhée induite afin de bloquer le développement des lésions. Il peut conduire à un effet potentiellement réversible au niveau des lésions, expliqué par un effet suppressif et non curatif sur la douleur, il va soulager avant tout les symptômes. L'effet suppressif peut être maintenu pendant toute la durée du traitement mais les douleurs peuvent réapparaître dans les mois qui suivent l'arrêt du traitement (grade A).(40)

Il est à privilégier car il est moins invasif que la chirurgie et mieux toléré par les patientes.

a) *Les Antalgiques*

Les antalgiques sont très utilisés dans le traitement de l'endométriose, même si peu d'études ont prouvé leur efficacité.(41)

b) *Les Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)*

Les Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) sont prescrits comme le traitement initial de référence. Ils ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement des dysménorrhées.

Il a été démontré que les femmes atteintes d'endométriose produisent en excès des prostaglandines (PGE2) qui est une hormone. Elle est responsable des inflammations, des douleurs et des contractions utérines. L'effet analgésique des AINS va ainsi inhiber leur synthèse et diminuer le volume des menstruations, réduisant l'inflammation responsable de l'apparition des douleurs. (43)

Mais le fonctionnement des AINS n'est possible que si la prise est faite avant l'apparition des douleurs. Si elles sont déjà installées, ils ne pourront plus bloquer la production des PGE2 et donc de soulager la douleur. Ils doivent être pris régulièrement, toutes les 6 heures afin d'empêcher la libération de prostaglandines. (44)

Cependant, leur utilisation au long cours n'est pas recommandée à cause des effets secondaires tels que des nausées, des vomissements, des céphalées, des somnolences, des diarrhées, jusqu'à des ulcères de l'estomac.(cf Tableau 2)(45)

Tableau 2 : Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisables dans les dysménorrhées (45)

| Dénomination commune internationale (DCI) | Spécialités | Posologies dans les dysménorrhées |
|---|---|--|
| Acide méfénamique | Ponstyl® 250 mg gélule | 2 gélules, 3 fois par jour, au moment des repas À partir de 12 ans |
| Acide tiaprofénique | Surgam® 100 et 200 mg comprimé sécable + génériques | Adulte : 200 mg 3 fois par jour À partir de 30 kg (soit 10 ans) : diminuer de moitié par rapport aux posologies chez l'adulte De préférence au cours des repas |
| Alminoprofène | Minalfène® 300 mg comprimé pelliculé | Adultes et enfant à partir de 15 ans : 3 comprimés par jour De préférence au cours des repas |
| Diclofénac | Voltaire® 25 et 50 mg comprimé gastro-résistant + génériques | Adulte : 100 mg par jour en 2 prises De préférence pendant le repas |
| Flurbiprofène | Cebutid® 50 et 100 mg comprimé enrobé | Adulte et enfant à partir de 15 ans : 200 à 300 mg par jour en 2 à 3 prises dès le début des douleurs et jusqu'à disparition des symptômes De préférence au cours des repas |
| Ibuprofène | Advilmed® 100, 200 et 400 mg comprimé Brufen® 400 mg comprimé Nurofen® 200 et 400 mg comprimé + génériques | Adulte et enfant à partir de 15 ans : 400 mg par prise, à renouveler si nécessaire toutes les 6 à 8 heures, sans dépasser 1 200 mg par jour, à commencer dès l'apparition des règles et pendant une durée de 1 à 3 jours Au cours des repas |
| Naproxène | Apranax® 250 et 500 mg granulés pour suspension buvable, 275 et 550 mg comprimé pelliculé sécable Naprosyne® 250 et 500 mg comprimé + génériques | Adulte : • comprimés : 1 100 mg par jour en 1 ou 2 prises ; • sachets : 1 000 mg par jour en 1 ou 2 prises De préférence au moment des repas |
| Nimésulide | Nexen® 100 mg comprimé et granulés pour suspension buvable + génériques | Adulte et enfant à partir de 12 ans : 200 mg par jour en 2 prises (matin et soir), après les repas Non remboursé, tolérance médiocre |

c) Les neuroleptiques et les antidépresseurs

La prescription de neuroleptiques et d'antidépresseurs peut s'avérer utile dans la prise en charge des douleurs car elles ont une composante neuropathique.

L'utilisation de médicaments comme l'amitriptyline (commercialisé sous les noms Elavil, Tryptanol, Endep, Elatrol Tryptizol, Trepiline, Laroxyl ou Redomex) ou la gabapentine (commercialisé sous le nom commercial de Neurontin et génériques) n'ont pas fait leur preuve dans la maladie de l'endométriose.(41) En effet, l'usage de la gabapentine ou d'antidépresseurs tricycliques dans l'endométriose n'a été mis en évidence dans aucune étude. Une étude prospective ouverte compare la gabapentine (groupe 1 N = 20) à l'amitriptyline (groupe 2 N = 20) et à l'association des deux substances (groupe 3 N = 16) dans le traitement des douleurs pelviennes chroniques.

Dès le premier mois, il a été mis en évidence une baisse de l'intensité de la douleur via l'échelle visuelle analogique, observée dans les trois groupes pour ensuite se majorer et se stabiliser jusqu'au 24^{ème} mois. La gabapentine a montré être plus efficace de 6 à 24 mois.

On peut ainsi en déduire que la mise en place d'un traitement par antiépileptiques ou antidépresseurs ne peut se faire que si au préalable une évaluation rigoureuse a été menée, permettant de suspecter une origine physiopathologique neuropathique de la douleur. La gabapentine et l'amitriptyline ont un intérêt dans le traitement de douleurs pelviennes chroniques mais n'ont pas été évaluées spécifiquement dans l'endométriose douloureuse.(21)

d) Le traitement hormonal

Le traitement hormonal va mettre la fonction ovarienne au repos en empêchant la survenue des règles : c'est la mise en place de l'aménorrhée. Elle va ainsi diminuer les saignements au niveau des îlots ectopiques d'endomètre conduisant à une diminution des douleurs, voire même à leur disparition et à des lésions qui régressent.

Le traitement hormonal conduisant à obtenir une aménorrhée, *via* la contraception œstro-progestative, les progestatifs, le danazol ou les analogues GnRH, est préconisé dans le but d'améliorer les dysménorrhées, des dyspareunies, et des douleurs chroniques (grade A). L'utilisation des traitements doit être réalisée selon les schémas définis par l'ANSM en 2005.

La première ligne de traitement correspond au traitement hormonal comprenant : la contraception œstro-progestative (COP) et le dispositif intra utérin hormonal (SIU au LNG) (grade B).

En 2^{ème} intention, la contraception microprogestative orale au désogestrel, l'implant à l'étonogestrel et les GnRH en association à une *add-back* thérapie seront à utiliser.

1. La première ligne de traitement hormonal

- *Les contraceptifs œstro-progestatifs = COP*

L'utilisation des pilules contraceptives orales est tolérée dans le traitement des dysménorrhées même si l'indication est hors AMM (43). Leur but est de réduire la libération de prostaglandines au moment des règles.

Elles vont avoir deux actions : atrophier l'endomètre au bout de quelques mois l'empêchant de migrer hors de l'utérus, et supprimer l'ovulation.

Des échecs sont observés en début de traitement car l'endomètre et les lésions endométriosiques ne sont pas encore totalement atrophiées.

La COP par voie orale réduit ainsi la dysménorrhée mais également les dyspareunies et les douleurs pelviennes chroniques. Cela a été mis en évidence par une diminution du score de l'échelle EVA de 3 à 9 points sur 10. En revanche, il n'y aucune preuve de l'efficacité de la prise d'une COP sur un schéma cyclique ou continu. (46)

La prise de ces contraceptifs peut soulager les patientes souffrant de dysménorrhées mais leur arrêt pour un désir de grossesse peut causer une réapparition, voire même une aggravation des symptômes.

En raison du risque thromboembolique, il est recommandé de suivre les règles de bonne pratique concernant l'usage des COP, qui est d'utiliser en première intention les pilules de première et deuxième génération.(46)

Une méta-analyse de Wu et al. a montré une baisse de 69% de la récurrence des douleurs post-opératoire sous COP en comparaison à l'absence de la mise en place d'un traitement complémentaire post-opératoire.

Une contraception intravaginale a montré une efficacité supérieure avec moins d'effets indésirables que la même molécule prise par sous forme orale. (43)

L'anneau contraceptif par voie vaginale réduit les douleurs mais en diminuant en plus les dyspareunies avec des nodules recto-vaginaux.

- *Le système intra-utérin au levonorgestrel = SIU au LNG (Mirena)*

Le système intra-utérin au levonorgestrel ou SIU au LNG est un progestatif, dosé à 52mg, ayant montré son efficacité pour faire baisser des symptômes douloureux. Cette efficacité est mise en évidence par le score de l'EVA de 6 points sur 10 chez les femmes non opérées qui ont des douleurs.

2. La deuxième ligne de traitement hormonal

○ *Les progestatifs*

Les progestatifs vont mettre au repos les ovaires en inhibant la sécrétion de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et de l'hormone lutéinisante (LH) par une action antigonadotrope. Ils bloquent ainsi la croissance de tissu endométrial se trouvant à l'extérieur de l'utérus. Parmi les progestatifs, il est important de choisir ceux avec une action antigonadotrope puissante et d'éviter les molécules androgéniques responsables de nombreux effets

indésirables tels que les métrorragies, la prise de poids, l'hirsutisme, la rétention hydrosodée, l'acné ou la tension mammaire. (Cf Tableau 3) (45)

✓ Le danazol (Danatrol®)

Il a été le premier traitement utilisé dans la prise en charge de l'endométriose. Aujourd'hui, bien qu'il ait une bonne efficacité, ses effets indésirables liés à l'action androgénique puissante, ont contraint certains pays à le retirer de la commercialisation.

Ces effets secondaires sont les bouffées de chaleur, la peau grasse, la prise de poids, la rétention hydrosodée, la diminution du volume des seins, les myalgies, la raucité irréversible de la voix, les troubles de l'humeur, etc. qui sont responsables d'une mauvaise observance. (45)

✓ La contraception au désogestrel (Cerazette®)

Cette méthode de contraception a donné des résultats positifs sur la satisfaction des femmes ainsi que sur les scores de la douleur chez celles présentant des nodules de la cloison recto-vaginale.

✓ L'implant à l'étonogestrel (Nexplanon®)

Il s'agit d'un implant sous cutané, de longue durée d'action. Il délivre un progestatif conduisant à une contraception efficace. Il a montré son efficacité sur le contrôle des douleurs évaluées par l'échelle EVA à 6 mois et à 12 mois sur la satisfaction des patients.

Tableau 3 : Les progestatifs utilisables dans l'endométriose(45)

| Dénomination commune Internationale (DCI) | Spécialités | Posologies dans l'endométriose |
|---|---|--|
| Autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'endométriose | | |
| Acétate de chlormadinone | Luteran® 5 et 10 mg comprimé + génériques | 10 mg/jour en continu |
| Acétate de médroxyprogestérone | Dépo-Prodalone® 250 mg/5 mL suspension injectable | 150 à 250 mg/mois en intramusculaire profonde |
| Diénogest | Visanne® 2 mg comprimé | 1/jour en continu (non remboursé à ce jour) |
| Dydrogesterone | Duphaston® 10 mg comprimé | 3/jour en discontinu (du 5 ^e au 25 ^e jour du cycle) ou 3/jour en continu |
| Médrogestone | Colprone® 5 mg comprimé | 1 à 3/jour en discontinu (du 5 ^e au 25 ^e jour du cycle) ou 1 à 3/jour en continu |
| Utilisation hors AMM | | |
| Acétate de cyprotérone | Androcur® 50 mg comprimé sécable + génériques | Posologies et durées de traitements variables selon les patientes |
| Acétate de nomégestrol | Lutenyl® 5 mg comprimé sécable + génériques | Posologies et durées de traitements variables selon les patientes |
| Promégestone | Surgestone® 0,5 mg comprimé | Posologies et durées de traitements variables selon les patientes |
| Stérilet au lévonorgestrel | Mirena® 52 mg dispositif intra-utérin | Mis en place durant 5 ans au maximum |
| Implant à l'étonogestrel | Nexplanon® 68 mg implant | Mis en place durant 3 ans au maximum |
| Désogestrel | Cerazette® 0,075 mg comprimé pelliculé + génériques | Posologies et durées de traitements variables selon les patientes |

○ Les agonistes de la GnRH

Après une phase de stimulation de 15 jours, appelée « *flare up* », une augmentation des taux plasmatiques de LH, supérieure à l'élévation de FSH, est observée. Les agonistes de la GnRH vont bloquer l'axe gonadotrope en provoquant une chute des taux de LH et de FSH, à l'origine d'une « castration chimique ».(45) Ils n'auront pas d'action sur les lésions endométriosiques, ni sur les tissus périphériques (peau, tissu adipeux).

Les médicaments ayant l'AMM sont la triptoréline, la leuproréline et la nafaréline. (cf Tableau 4)(45)

Tout comme la COP, les agonistes de la GnRH diminuent le score de l'échelle EVA de 3 à 6 points sur 10 avec une efficacité plus importante sur les dyspareunies et les dysménorrhées. (47)

Leur usage au long cours n'est pas recommandé en raison de nombreux effets indésirables, surtout retrouvés chez la jeune femme : diminution de la libido, prise de poids, sécheresse vaginale, ostéoporose.

Lors de la prescription d'agoniste de la GnRH dans la prise en charge de l'endométriose, il est recommandé d'associer une *add-back* thérapie au-delà de 3 mois de traitement (grade A)(40). Le principe de l'*add-back* thérapie est d'associer un estrogène aux agonistes GnRH dans le but de prévenir la carence en estrogènes palliant la baisse de densité minérale osseuse et améliorant la qualité de vie des patientes (grade B). L'AMM recommande d'y adjoindre un progestatif pour une durée de prescription maximale de 1 an. (19)

Tableau 4 : Les agonistes de la GnRH utilisables dans l'endométriose.(45)

| Dénomination commune Internationale (DCI) | Spécialités | Posologie dans l'endométriose |
|---|--|---|
| Leuproréline | Enantone LP® 3,75 mg microsphères/solution ; poudre pour usage parentéral (voie intramusculaire/sous-cutanée) | Une injection sous-cutanée ou intramusculaire toutes les 4 semaines Cure de 6 mois maximum Renouvelable exceptionnellement une fois à condition d'associer une hormonothérapie de substitution (<i>add-back therapy</i>) à partir du 3 ^e mois ¹ |
| | Enantone LP® 11,25 mg microsphères/solution ; poudre pour usage parentéral (voie intramusculaire/sous-cutanée) | Une injection sous-cutanée ou intramusculaire tous les 3 mois Cure de 6 mois maximum Renouvelable exceptionnellement une fois à condition d'associer une hormonothérapie de substitution (<i>add-back therapy</i>) à partir du 3 ^e mois ¹ |
| Nafaréline | Synarel® 0,2 mg/dose solution pour pulvérisation nasale | 400 µg par jour en deux prises à raison d'une pulvérisation dans une narine le matin et une deuxième dans l'autre narine le soir Cure de 6 mois maximum, non renouvelable |
| Triptoréline | Decapeptyl LP® 3 mg poudre/solvant pour suspension injectable intramusculaire | Une injection intramusculaire toutes les 4 semaines Cure de 6 mois maximum, non renouvelable |
| | Decapeptyl LP® 11,25 mg poudre/solvant pour suspension injectable intramusculaire | Une injection intramusculaire tous les 3 mois Cure de 6 mois maximum, non renouvelable |
| | Gonapeptyl LP® 3,75 mg poudre/solvant pour suspension injectable en seringue préremplie | Une injection sous-cutanée ou intramusculaire toutes les 4 semaines Cure de 6 mois maximum, non renouvelable |

¹Add-back therapy sous Enantone® : le schéma thérapeutique validé est une association avec du valérate d'estradiol micronisé 2 mg (Progynova® comprimé) par jour administré par voie orale et de la promégestone 0,5 mg (Surgestone® comprimé) par jour administrée par voie orale.

e) Place des « nouveaux traitements » contre l'endométriose

La prise en charge médicale de l'endométriose douloureuse repose essentiellement sur des traitements médicaux avec des antalgiques ou des traitements hormonaux constituant la première étape thérapeutique. Dans cette partie nous allons évaluer la place des nouveaux traitements dans la prise en charge de l'endométriose en dehors du contexte d'infertilité. (48)

1. DiénoGEST

Le diénoGEST est un progestatif oral de synthèse, récemment commercialisé, avec des effets progestatifs importants et des effets anti-gonadotropes modérés. Dans le traitement de

l'endométriose, la posologie recommandée de DiénoGEST est de 2mg par jour en continu par voie orale.

Il a été montré, par l'échelle EVA, une diminution des symptômes douloureux pendant 12 semaines. La coelioscopie a confirmé cette baisse après une prise au long cours de ce traitement. Même après l'arrêt du traitement, les scores attribués à la douleur sont stables après 12 mois.

Les principaux effets indésirables du diénoGEST sont les métrorragies (78%) et les céphalées (18%).(48)

Le diénoGEST est aussi efficace, sur la diminution de la douleur et l'amélioration de la qualité de vie chez des femmes non opérées d'endométriose que les agonistes de la GnRH par voie injectable ou nasale. (47)

2. Les antagonistes de la GnRH

L'action des antagonistes de la GnRH est d'entrer en compétition avec la GnRH en bloquant ses récepteurs à la surface membranaire. Ils ont une action antigonadotrope immédiate sans effet « *flare up* ». (47)

L'Elagolix est un antagoniste de la GnRH utilisé par voie orale. Actuellement, son utilisation n'a été rapportée que dans des essais de phases II et III.

Lors d'un essai de phase II randomisé multicentrique de 155 patientes souffrant d'endométriose, confirmé par coelioscopie, Diamond et al. ont montré une réduction des dysménorrhées mensuelles dans le groupe prenant de l'Elagolix à la dose de 150 mg par jour ou 250 mg par jour pendant 12 semaines en comparant à un placebo.(48)

Malgré son action sur les douleurs liées à l'endométriose, il présente de nombreux effets indésirables comme le syndrome climatérique, la baisse de la minéralisation osseuse et des céphalées.

Les données actuelles ne permettent pas de recommander l'Elagolix en dehors des essais cliniques pour le traitement de l'endométriose.(48)

3. Les anti-aromatases

En période d'activité génitale, l'aromatase, qui transforme les androgènes en estrogènes chez la femme, se retrouve au niveau des cellules de la granulosa, des ovaires et du tissu adipeux.

Une activité marquée de l'aromatase dans le tissu endométrial ectopique a été retrouvée chez les patientes atteintes d'endométriose.(47) Ce tissu endométrial ectopique induit la production d'estrogènes qui vont stimuler la production de PGE2 à l'origine des mécanismes impliqués dans les phénomènes de la douleur. Le recours à des inhibiteurs de l'aromatase va permettre de bloquer cette cascade, au sein des lésions endométriosiques.

Les molécules actuellement commercialisées en gynécologie et appartenant à la 3^{ème} génération sont le létrozole (Femara®), l'anatrozole (Arimidex®) et l'exemestane (Aromasine®).

Lorsqu'ils sont administrés seuls, les anti-aromatases ont montré une amélioration de la qualité de vie, mais sans qu'ils aient d'effet sur la douleur. Ils ne sont donc pas recommandés dans le traitement de la prise en charge de la douleur. De plus, un an après l'arrêt du traitement, les anti-aromatases ne montrent plus aucune efficacité sur les lésions endométriosiques, comparées à un placebo ou à un agoniste de la GnRH.(47)

Les effets indésirables majoritairement décrits sont des bouffées de chaleur, des *spottings* et des céphalées.

4. Les modulateurs sélectifs des récepteurs à la progestérone

Les modulateurs sélectifs des récepteurs à la progestérone ou SPRM, évalués dans le traitement de l'endométriose sont des stéroïdes dérivés de la noréthindrone, modifiée en position C11. Selon leur cible tissulaire (endomètre, ovaire, sein...), ils vont avoir une double action en étant à la fois agoniste et antagoniste sur des récepteurs à la progestérone. Dans le traitement de l'endométriose, leur action supposée serait d'agir sur la douleur secondaire aux saignements et à l'inflammation des lésions.

Les deux molécules actuellement commercialisées sont la mifépristone et l'ulipristal. Seule la mifépristone a permis une amélioration des douleurs, sans la modification du score AFS (*American Fertility Society*) sur la sévérité de la pathologie, comme l'ont montré des études pilotes à des doses de 5 mg et 50 mg par jour. (47)

5. Les modulateurs des récepteurs sélectifs de l'estradiol

Suivant leur structure, les modulateurs des récepteurs sélectifs de l'estradiol ou SERM, ont une action soit agoniste, soit antagoniste pour les récepteurs aux estrogènes (ER). Il existe deux sous-types de récepteurs aux œstrogènes : ER α et ER β . ER α est exprimé essentiellement au niveau de la glande mammaire, de l'os, de l'utérus, des ovaires et Er β

prédomine dans la prostate, le tissu adipeux, le système immunitaire. C'est pourquoi ces SERM auront une action agoniste sur l'os et antagoniste sur le sein. Ils sont principalement utilisés dans la prévention et le traitement du cancer du sein et de l'ostéoporose post ménopausique.

Dans l'endométriose, les SERM tels que le raloxifène et le bazédoxifène vont diminuer la taille des lésions par une action anti-estrogène. Ceci a été montré sur les modèles animaux, mais n'a pas été confirmé dans l'essai mené sur des patientes. En effet, chez des patientes traitées pendant 6 mois par le raloxifène, après une chirurgie d'exérèse, l'essai a dû être interrompu en raison d'une recrudescence des symptômes douloureux plus rapide et plus fréquente que dans le groupe placebo.(47)

La littérature actuelle donne peu de données sur les « nouveaux traitements » comme les anti-aromatases, les SERM et les SPRM dans la prise en charge de l'endométriose douloureuse pour établir des recommandations.

Les lésions endométriosiques peuvent être responsables de symptômes douloureux divers (grade A). Il existe une certaine corrélation entre l'importance des lésions et la sévérité des douleurs (grade B). Dans le cas des femmes ayant des douleurs chroniques, l'endométriose n'est pas toujours la seule cause des douleurs (grade B).(40)

2) La chirurgie

Cependant, toutes les femmes ne peuvent pas être soignées par l'hormonothérapie. Le choix se porte alors sur le traitement chirurgical guidé par des critères tels que les attentes de la femme, le désir de grossesse, des contre-indications au traitement médical, une intensité et une caractérisation de la douleur, une sévérité et une localisation de l'endométriose.

Le recours au traitement chirurgical est réalisé sous réserve d'un rapport bénéfice/risque individuel favorable. (45)

Le traitement par chirurgie va supprimer les lésions et va pouvoir confirmer le diagnostic d'endométriose.

Dans le cas de la prise en charge chirurgicale de l'endométriose, le médecin a le choix entre deux types de chirurgies : la conservatrice ou la radicale.

La **chirurgie conservatrice** va réduire les aménorrhées grâce au retrait des endométrômes et à l'excision des nodules (lésions de l'endomètre implantés profondément dans les tissus et souvent très douloureux). Elle est surtout utilisée chez les femmes désirant une grossesse et dont les douleurs sont fortes.

Quant à la **chirurgie radicale**, elle va retirer l'utérus. Il ne pourra pas produire d'endomètre, évitant sa migration dans la cavité abdominale. Son recours a lieu lorsqu'elle la femme ne désire pas de grossesse ou qu'elle y a renoncé.

La chirurgie présente cependant des limites puisqu'elle n'exclut pas le risque de récurrence des douleurs, bien qu'il n'y ait pas de récurrence des lésions (cela ne prend pas en compte les lésions microscopiques). Les raisons des récurrences sont soit une résection incomplète des lésions, soit une récurrence de la maladie.

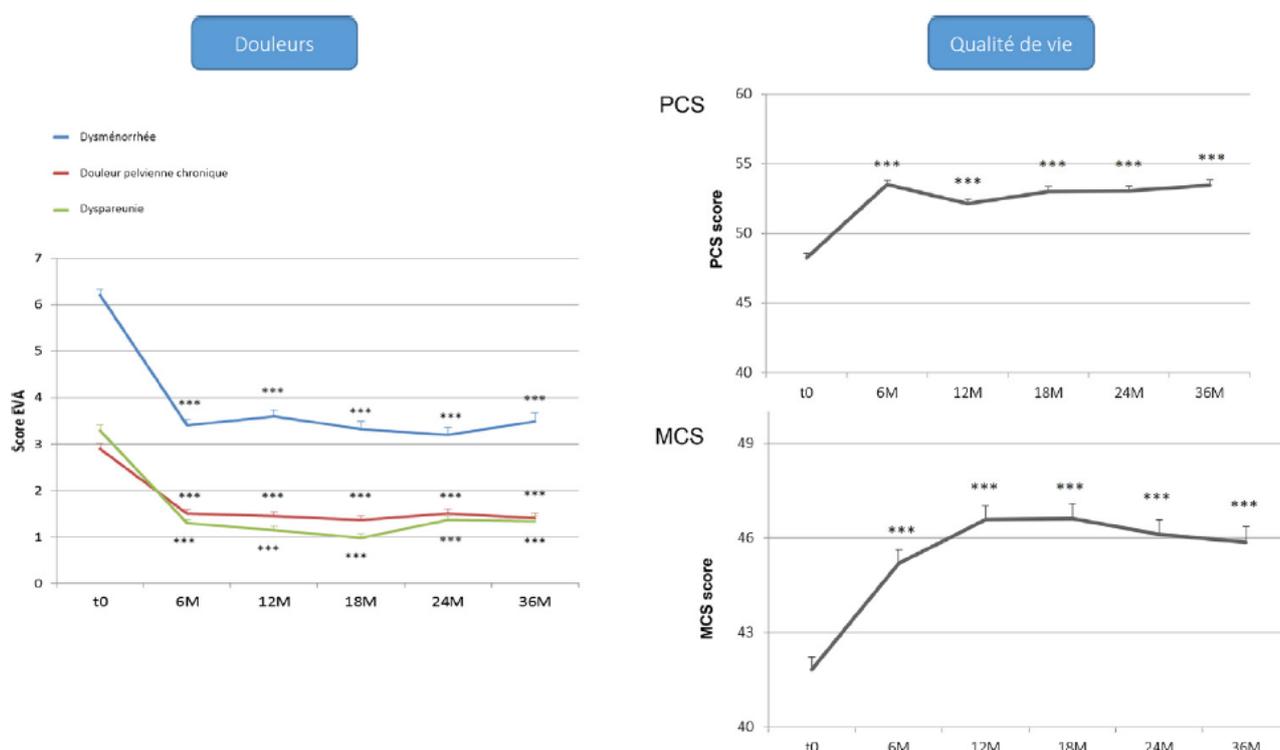


Figure 18 : Effets de la chirurgie sur les douleurs et la qualité de vie des patientes. Ces graphes montrent une nette amélioration de la perception de la douleur 6 mois après la chirurgie puis elle tend à se stabiliser dans le temps. Malgré tout, elle reste hétérogène.

Source Douleurs et endométriose (42)

a) La cœlioscopie

La cœlioscopie, encore appelée laparoscopie, consiste à réaliser de petites incisions au niveau de la paroi abdominale afin d'accéder à l'intérieur de l'abdomen. Elle est réalisée par un chirurgien référent en endométriose.

C'est la technique de référence en matière de diagnostic et de traitement définitif. Elle a prouvé son efficacité sur les symptômes douloureux (gynécologiques, digestifs et généraux) et permet une amélioration de la qualité de vie. La voie cœlioscopie a des effets positifs comme la réduction de la prise de morphiniques, des pertes sanguines, des complications postopératoires graves, de l'amélioration des résultats en termes de fertilité spontanée postopératoire.

La cœlioscopie diagnostique est réalisée en cas de suspicion clinique d'endométriose alors que des examens préopératoires n'en font pas la preuve. Elle nécessite une description exhaustive et précise de la cavité abdominale comprenant les adhérences et les différents types de lésions.(10) Cette description est recommandée afin de faire le lien entre les symptômes et la pathologie et de guider la prise en charge thérapeutique.(19)

Lors de douleurs pelviennes, le traitement laparoscopique est justifié car il a été prouvé que l'ablation des lésions diminuait de façon indicative les douleurs par rapport à la laparoscopie diagnostique. (21) Il est ainsi à privilégier lorsque le traitement hormonal ne peut être utilisé en raison soit d'un désir de grossesse ou d'un refus ou encore d'une résistance aux traitements hormonaux et antalgiques.(41) Cependant, cette technique n'exclut pas la possibilité d'avoir le risque de récurrence de la maladie de l'endométriose. (49)

b) Hystérectomie

Elle fait partie des techniques de chirurgies radicales. Elle consiste à l'ablation chirurgicale de l'utérus. Elle est réservée aux femmes sans désir de grossesse ou n'étant plus en âge de procréer.

Toutefois, l'hystérectomie avec annexectomie bilatérale peut entraîner la réapparition ou la persistance des douleurs dans 10% des cas, ce qui demande dans 4% des cas de pratiquer une nouvelle intervention. (40)

L'hystérectomie simple avec la conservation des ovaires et sans l'ablation des lésions n'est pas recommandée en raison du risque élevé d'échec concernant la douleur. (grade C)(40)

En effet l'hystérectomie n'est pas synonyme d'absence totale de douleurs car des micro-foyers peuvent ne pas avoir été enlevés et être responsables de douleurs.

c) L'endométrectomie

Les lésions endométriosiques peuvent s'expliquer par la théorie de reflux de sang menstruel à l'origine de leur apparition. Il ne serait alors pas incohérent de supprimer ce reflux en pratiquant une endométrectomie, c'est-à-dire une ablation de l'endomètre afin d'éviter l'apparition de ces lésions. Toutefois bien que cette technique soit associée à une baisse du taux de récurrence post opératoire, il y a peu de données permettant de la recommander. (accord professionnel)(40)

d) Place des techniques chirurgicales de section des nerfs sensitifs

La section des nerfs utérosacrés, la *Laparoscopic Uterosacral nerve ablation* (LUNA) consiste en l'ablation du nerf utérin. Cette technique a prouvé son efficacité sur des dysménorrhées primaires, sans lésion pelvienne d'endométriose. Cependant, il a été observé, que 12 mois après la chirurgie, la douleur persistait chez 51% des femmes ayant subi une LUNA. (43) Elle n'est donc pas recommandée dans la prise en charge de l'endométriose douloureuse (grade A).

La section des nerfs afférents Sympathiques de l'utérus au niveau présacré (*presacral neurectomy* = PSN) a été proposée dans les traitements des dysménorrhées primaires ou secondaires et des douleurs liées à l'endométriose. La PSN est plus efficace que la LUNA sur les dysménorrhées primaires rebelles aux traitements médicaux, mais expose à un risque plus élevé de constipations et de rétentions urinaires. (40)

Les données actuelles ne permettent pas de recommander la PSN dans le traitement de l'endométriose douloureuse (accord d'experts).

e) Place de la chirurgie au sein des différents types d'endométriose

1- Endométriose pelvienne minime à légère

Les lésions endométriosiques peuvent être traitées par les techniques coelioscopique d'exérèse et de destruction. Toutefois chez les femmes infertiles, ces techniques, lorsqu'elles

sont associées à une adhésiolyse, entraînent une hausse du taux de grossesse spontanée.(50)

Peu d'études prouvent l'efficacité de la chirurgie sur la réduction des douleurs à long terme.(19)

2- Endométriome ovarien

La prise en charge des endométriomes se fait par la technique de kystectomie intra péritonéale coelioscopique (ablation d'un kyste par voie coelioscopique). C'est la technique recommandée en raison d'une réduction des complications et des douleurs post-opératoires, de la durée d'hospitalisation et du coût par rapport à une laparotomie (consiste à ouvrir la paroi abdominale pour avoir accès aux organes). Toutefois, elle risque de conduire à une ovariectomie totale ou partielle à cause des difficultés opératoires. Dans ce cas, il sera souhaitable de l'arrêter si la patiente souhaite conserver son ovaire.(50)

La chirurgie des endométriomes ovariens peut avoir comme conséquence de réduire la réserve ovarienne, à cause de l'exérèse ou de la destruction du parenchyme ovarien entourant le kyste. Il y a également de possibles effets négatifs sur la fertilité post-opératoire. Le risque est d'autant plus important que les endométriomes sont volumineux, récidivants et bilatéraux. (19)

Il est donc primordial d'évaluer la réserve ovarienne avant de procéder à la chirurgie des endométriomes ovariens.

L'endométriome n'est jamais isolé, il faudra alors rechercher d'autres localisations pelviennes et les traiter.

Si l'endométriome est récidivant, il conviendra de procéder à la technique de traitement par sclérothérapie à l'éthanol.

3- Endométriose profonde infiltrant la vessie

La chirurgie par cystectomie partielle peut être proposée chez les patientes symptomatiques. Elle est efficace à long terme sur la diminution des symptômes douloureux et les risques de récives, avec un faible taux de complications sévères.(19)

4- Endométriose profonde des uretères

La chirurgie des lésions endométriosiques urétérales est réalisée soit par des techniques conservatrices (urétérolyse), soit radicales (résection urétérale avec anastomose termino-

terminale ou résection urétérale et réimplantation vésicale). Elles permettent une dilatation des voies urinaires supérieures, une diminution des symptômes douloureux et du risque de récurrence, avec un taux de complications sévères qui est faible.(19)

Dans le cas d'endométriose des uretères et d'une technique radicale (anastomose et réimplantation), la prise en charge devra être faite par une équipe multidisciplinaire (urologues et gynécologues). Une surveillance post opératoire par imagerie sera nécessaire afin de prévenir le risque de sténose de l'anastomose urétéro-urétérale ou du site de réimplantation urétérovésicale et risque d'atrophie rénale.(50)

5- Endométriose profonde infiltrant le côlon et rectum

La prise en charge des lésions endométriosiques colorectales doit se faire de préférence par la voie d'abord coelioscopique. Elle est aussi efficace que la laparotomie pour l'amélioration des douleurs à la défécation et sur la qualité de vie post opératoire.(19) La prise en charge doit elle aussi être multidisciplinaire et l'information quant à un risque de complications graves doit être mentionnée à la patiente.(21)

3) *Traitement hormonal en association avec une chirurgie de l'endométriose*

✓ Le traitement hormonal avant la chirurgie

Il n'y a pas d'arguments pour la mise en place d'un traitement hormonal en préopératoire afin de limiter les risques de complication chirurgicale, de faciliter la chirurgie ou de diminuer le risque de récurrence (accords d'experts).(19)

✓ Le traitement hormonal après la chirurgie

Si la femme ne présente pas de désir de grossesse, il est possible de mettre en place un traitement hormonal post opératoire afin d'améliorer sa qualité de vie et de limiter le risque de récurrence des symptômes douloureux.

Les traitements à prescrire dans ces cas-là sont :

- La COP en prise cyclique, réduit de 40 à 69% le risque de récurrence des dysménorrhées post opératoire.

L'effet protecteur du traitement sur les douleurs est fortement compromis si le traitement est interrompu. En revanche, ce traitement est à poursuivre tant que la tolérance est bonne et que la patiente n'a pas de projet de grossesse.

La prise de COP est peu efficace sur les dyspareunies et les douleurs pelviennes cycliques.(19)

- Les progestatifs : Le SIU au LNG diminue les risques de récives douloureuses et améliore la qualité de vie post opératoire. Son effet est similaire à celui de la GnRH ou à celui des analogues de la GnRH.
- Les analogues de la GnRH : Un traitement court (3 mois) par la GnRH ou par ses analogues en post-opératoire n'apporte pas de bénéfice à long terme (5 ans) concernant le risque de récive douloureuse.

Les analogues de la GnRH ne sont donc pas recommandés en post opératoire.(19)

Ainsi, en post-opératoire les traitements recommandés, hors désir de grossesse, en 1^{ère} intention sont la COP et SIU au LNG.

Le traitement hormonal étant contraceptif, il n'a pas lieu d'être mis en place lorsque la femme est désireuse d'une grossesse.

II- Infertilité

A) Introduction

L'infertilité est définie par l'inaptitude à concevoir après une année de rapports sexuels réguliers sans contraception. Les causes de l'infertilité sont multiples. Schématiquement elles sont dues dans 30 % des cas à un problème féminin, dans 30 % à un problème masculin, dans 30 % à une origine masculine et féminine, et dans 10 % à une cause inconnue. Vingt-cinq à 50 % des femmes infertiles ont aussi de l'endométriose, mais celle-ci n'est pas toujours la cause première de l'infertilité.(51) Les femmes atteintes d'endométriose ont 30 à 40 % de chances de connaître des problèmes de fertilité. Chez ces femmes, le taux de fécondité est de 2 à 10 % alors que dans la population générale pour des couples de 25 ans, il est estimé entre 15 à 20 %.(52)

B) Facteurs responsables d'une infertilité dans l'endométriose

1) *Les 4 mécanismes*

L'endométriose peut être responsable d'une infertilité par 4 mécanismes, isolés ou associés : inflammatoire, obstructif, ovulatoire ou par altération de la réserve ovarienne.

a) Inflammatoire

Différents environnements inflammatoires chroniques vont contribuer au développement de l'endométriose et sont localisés principalement, dans la cavité péritonéale, les ovaires et l'utérus, comme nous allons le détailler dans les paragraphes ci-dessous.

• La cavité péritonéale

En conditions physiologiques, la cavité péritonéale est immergée dans le liquide péritonéal. Ce liquide provient principalement de l'exsudat ovarien, sécrété lors du développement du follicule et du corps jaune.

La composition du liquide péritonéal est dense avec :

- Un électrolyte,
- De l'urée,
- Des hormones stéroïdiennes ovariennes telles que les œstrogènes et la progestérone
- Des composants cellulaires : cellules endométriales, des macrophages, des lymphocytes et des globules rouges.

Cette composition peut elle-même avoir ses propres sécrétions, comme par exemple, les macrophages qui sécrètent des cytokines et des facteurs de croissance. (53)

Chez les femmes atteintes d'endométrioses, la cause principale de l'infertilité est la présence d'un état inflammatoire chronique, résultant d'un environnement péritonéal anormal, imagé par la Figure 19 et que nous allons détailler ci-après.

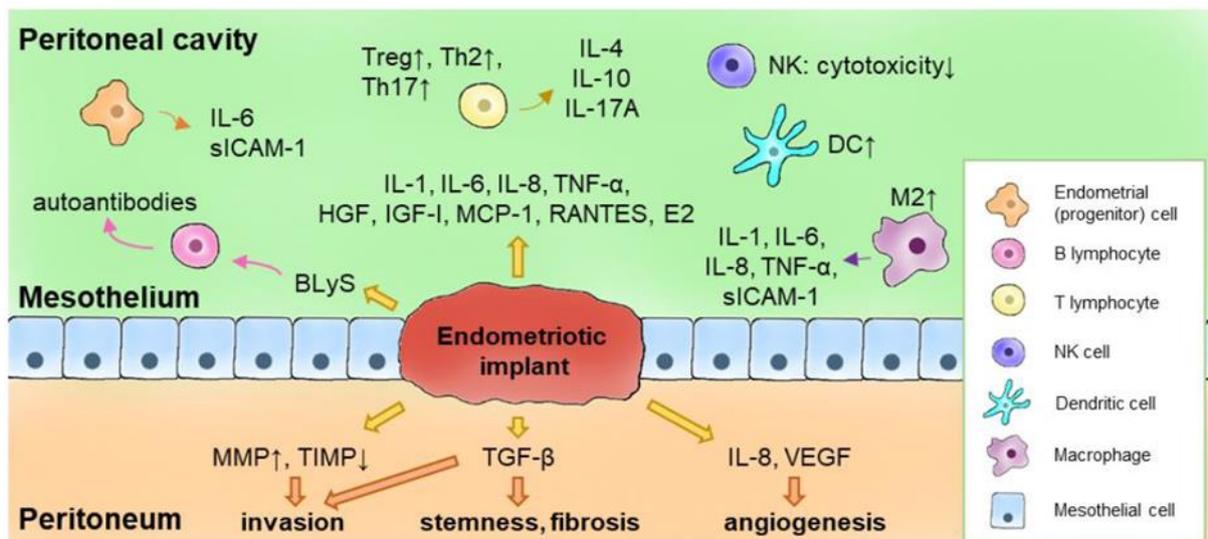


Figure 19 : Un environnement inflammatoire localisée au niveau de la cavité péritonéale

Image extraite de la revue *Chronic niche inflammation in Endometriosis-Associated Infertility* (53)

Le volume du liquide péritonéal est nettement plus important chez les femmes infertiles atteintes d'endométriose, que chez celles ne souffrant pas de cette pathologie.

Différents facteurs du système immunitaire sont modifiés dans l'endométriose : la cytotoxicité inhibée par les lymphocytes T des cellules de l'endomètre, la diminution de l'activité des cellules *Natural Killers* (NK) et l'augmentation des macrophages activés et des cytokines pro-inflammatoires. Ces changements vont ainsi produire un environnement dans lesquels les lésions endométriosiques peuvent survivre. (53)

Les lésions endométriosiques sécrètent différents facteurs : de l'estradiol, de la progestérone, la protéine chimio-attractrice (MCP), le facteur de croissance (TGF- β), le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et des cytokines pro-inflammatoires, notamment l'interleukine IL-1, IL-6 et IL-8, le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α). Toutes ces sécrétions contribuent au développement et à la progression de l'endométriose grâce à la mise en place d'un environnement prolifératif et angiogénique au sein du liquide péritonéal.

Les différents changements de la composition du liquide péritonéal agissent directement sur le processus de fécondation, qui a lieu dans les trompes de Fallope provoquant ainsi une exposition au liquide péritonéal. Par exemple, deux interleukines, IL-1 et IL-6, peuvent modifier la mobilité des spermatozoïdes. Le facteur TNF- α va entraîner l'apoptose et le stress oxydatif pouvant endommager l'ADN du sperme. Les facteurs TNF- α et IL-1 peuvent perturber la liaison et la fusion entre le spermatozoïde et l'ovocyte.

L'endométriose a mis en évidence une réponse immunitaire humorale avec la hausse du nombre de lymphocytes T et de la production d'auto-anticorps. Cette production d'auto-anticorps agit sur la motilité des spermatozoïdes. (53)

- **Ovaires**

La Figure 20 met en évidence la présence d'un environnement inflammatoire au sein de l'ovaire, en présence d'un endométriome.

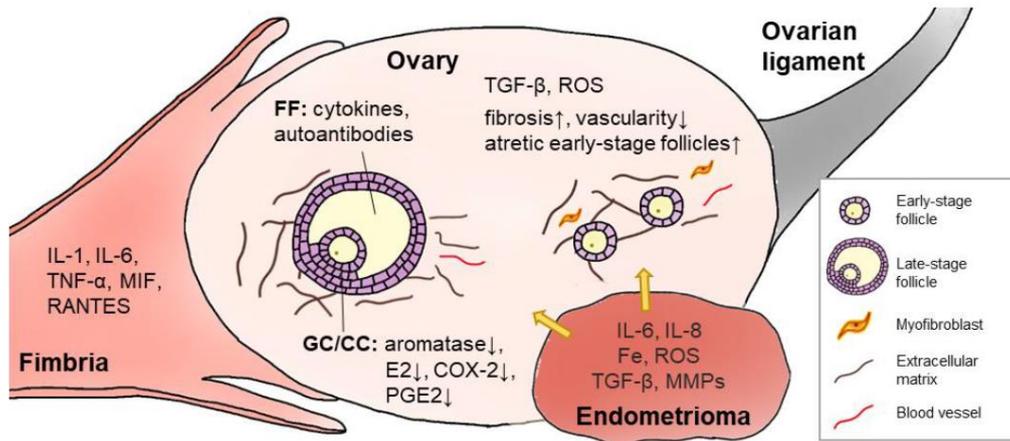


Figure 20 : Un environnement inflammatoire localisé au sein de l'ovaire

Image extraite de la revue *Chronic niche inflammation in Endometriosis-Associated Infertility* (53)

Cet endométriome est constitué par un liquide kystique riche en cytokines pro-inflammatoires (IL-6 et IL-8), en fer, en espèces réactives d'oxygène (ROS), en facteurs de croissance tels que le TGF- β et en métalloprotéases matricielles (MMP). Ce liquide agirait sur la fonction de l'ovaire grâce à sa diffusion dans les tissus environnants et entrainerait des altérations structurelles, une densité folliculaire plus faible et une plus grande fibrose. Ces changements structurels vont avoir un effet négatif sur la folliculogénèse par une réduction de l'apport sanguin aux follicules et une diminution des facteurs de croissance. Les endométriomes vont conduire à une baisse de la production d'œstrogènes, de l'expression de la cyclooxygénase 2 (COX-2), de prostaglandines et à l'expression anormale des récepteurs aux œstrogènes. (53)

- **Utérus**

Dans des conditions physiologiques normales, la phase de sécrétion du cycle menstruel est caractérisée par une réponse inflammatoire survenant après la baisse en progestérone. Cette diminution provoque une baisse du métabolisme des prostaglandines et une hausse des ROS activant ainsi la cascade inflammatoire, à l'origine des processus nécessaires à la menstruation. La progestérone possède donc une activité anti inflammatoire.

Dans la maladie de l'endométriose, il y a une résistance à la progestérone permettant un déclenchement prématuré de l'inflammation, avec l'accumulation de différents facteurs inflammatoires : cytokines pro-inflammatoires, des chimiokines, des ROS, des COX-2 et des prostaglandines dans l'endomètre, comme illustré sur la Figure 22. (53) Ainsi, tous ces médiateurs inflammatoires s'alimentent les uns les autres par une boucle de rétroaction positive.

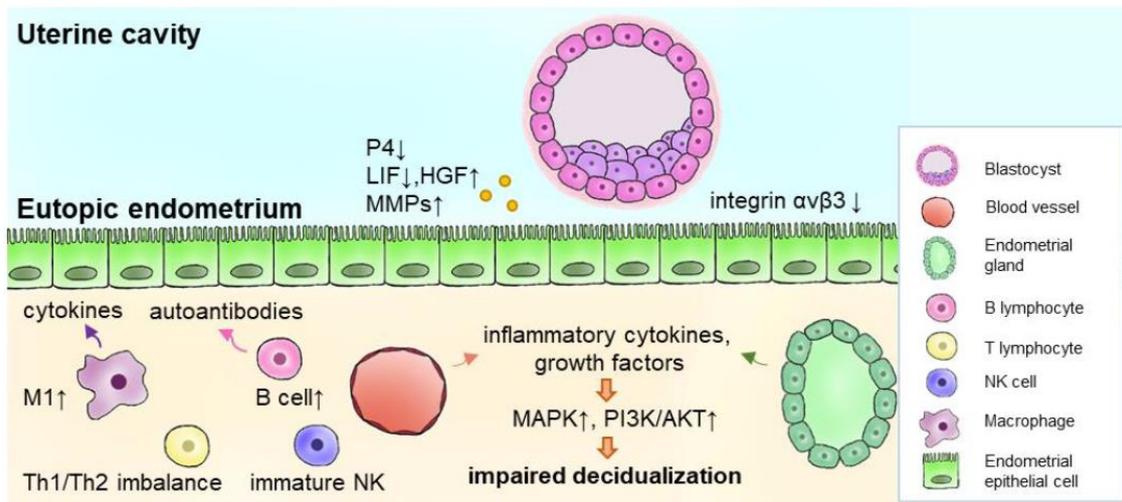


Figure 21 : Un environnement inflammatoire localisé au sein de l'utérus

Image extraite de la revue *Chronic niche inflammation in Endometriosis-Associated Infertility* (53)

Bien que l'endomètre d'une femme atteinte d'endométriose soit morphologiquement identique à celui d'une femme non atteinte d'endométriose, il révèle des réponses biochimiques différentes lors de l'implantation d'un embryon.(53)

b) Obstructif

Au cours de la maladie, des adhérences vont apparaître, surtout dans la zone entre l'ovaire et le bout de la trompe. L'ovule, émis par l'ovaire, et le spermatozoïde, qui remonte le vagin et l'utérus jusqu'à la trompe, ne peuvent pas se rencontrer. Il n'y a alors pas de fécondation. (54)

c) Ovulatoire

Les endométriomes ont un impact négatif sur la folliculogénèse et l'ovulation. En effet, la taille d'un kyste ovarien est plus grande qu'un ovaire, expliquant qu'il puisse gêner le bon fonctionnement de l'ovaire.(54)

d) Altération de la réserve ovarienne

Le kyste ovarien, qui se développe au moment de chaque règle, détruit le tissu ovarien où se trouve la réserve ovarienne entraînant donc une diminution du stock d'ovaires. De même, les traitements chirurgicaux sur les endométriomes peuvent aggraver ce déficit. En effet, un endométriome est composé d'une coque qui a pris son adhérence au niveau de l'ovaire et

lorsque le chirurgien souhaite réaliser une kystectomie en retirant le kyste, il va en même temps arracher un peu de l'ovaire sain et aussi de potentiels futurs ovules. (54)

2) *Le rôle de la progestérone dans l'infertilité*

Lors de la phase lutéale, la sécrétion de progestérone et la réactivité de l'endomètre à cette hormone permettent le passage d'un endomètre d'un stade prolifératif à un stade sécrétoire et réceptif. Dans l'endométriose, l'endomètre peut voir l'expression des récepteurs à la progestérone (PR) se réduire, conduisant à une résistance de la progestérone, notamment une baisse de l'expression de l'isoforme PR- β . L'expression de l'isoforme ER- α est anormalement élevée conduisant à un échec d'implantation. (53)

La progestérone conduit à l'expression de la 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 (HSD17 β 2) qui transforme l'estradiol biologiquement puissant, en estrone moins puissant. Chez les femmes atteintes d'endométriose, et ayant une résistance à la progestérone, la fonction endométriale peut être affectée par une activité oestrogénique accrue, causée par la perte d'activité d'HSD17 β 2. En effet, un milieu riche en estrogènes est responsable de réponses inflammatoires dans le tissu endométriosique, mis en évidence par des taux élevés de nombreuses cytokines inflammatoires. (55)

3) *Le dys-péristaltisme utéro-tubien*

En conditions physiologiques normales, les contractions musculaires de l'utérus garantissent le transport des spermatozoïdes vers les trompes de Fallope, où ils subissent une capacitation et une hyperactivation dans le but de féconder l'ovule. Une fois que la fécondation a eu lieu, l'embryon est transporté à travers les trompes de Fallope jusqu'à la cavité utérine. Dans le cas de l'endométriose, l'infertilité peut s'expliquer par une perturbation du transport des gamètes et des embryons en raison d'un dys-péristaltisme utéro-tubien. (55)

C) Classification

Différentes classifications ont été proposées afin d'établir le pronostic d'infertilité.(52) Parmi ces classifications, la classification : l' « *American Fertility Society* » (AFS) apparue en 1979, est la première classification basée sur les recommandations d'un comité d'expert. (cf Tableau 5) (52) Elle se base sur les critères suivant pour les ovaires, les trompes et le

péritoine : l'étendue des implants selon leur taille cumulée, l'étendue des adhérences selon leurs surfaces et leurs caractères denses ou fins. Elle permet d'établir un système de notation qui donnera un score et va définir les 4 différents stades d'endométriose : l'endométriose minimale, l'endométriose légère, l'endométriose modérée et l'endométriose sévère. (37) Cependant durant de nombreuses années, il a été difficile de savoir si cette classification avait une signification pronostique concernant la prédiction d'une éventuelle fertilité chez la femme. (55) En 1996, des modifications ont été apportées et cette nouvelle version se nomme « *the American Society for Reproductive Medicine* » (ASRM) et prend en compte le caractère invasif de l'endométriose, ainsi que l'apparence des lésions endométriosiques.

Tableau 5 : Le score de l'American Fertility Society révisé (AFSr) en 1985 de l'endométriose (15)

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

Depuis 2010, l'indice de fertilité de l'endométriose (EFI) est une classification plus récente et est proposé comme score prédictif de la fertilité spontanée après traitement chirurgical de l'endométriose. Il s'appuie sur les scores de la classification ASRM, le type et la topologie des lésions associés à des informations anamnestiques (l'âge de la patiente, la durée d'infertilité et l'antécédent de conception naturelle). Cet indice peut être utilisé pour définir la stratégie en vue de l'obtention d'une grossesse. L'EFI donne un score entre 0 et 10 points, plus le score est élevé, plus la probabilité d'une grossesse spontanée est importante (51). Après 3 ans, les femmes ayant un score compris entre 0 et 3 points, avaient une probabilité de tomber enceinte de seulement 10 %. En revanche celles avec un score plus élevé, compris entre 9 et 10 points, avaient un taux de probabilité d'être enceinte plus important, environ 75%.(55)

D) Les traitements

La prise en charge de l'infertilité dans un contexte d'endométriose doit tenir compte des douleurs pouvant être associées à l'infertilité, du bilan pré-thérapeutique du couple infertile (exploration de la réserve ovarienne, du statut tubaire et des paramètres spermatiques du conjoint) et du phénotype des lésions endométriosiques. Elle doit être multidisciplinaire avec des radiologues spécialisées dans l'imagerie de toute la femme, des gynécologues, des chirurgiens gynécologues, urologues et digestifs, des médecins spécialisés en Assistance Médicale à la Procréation (AMP), des médecins de la douleur et des psychologues. (56)

Le traitement peut être réalisé soit de manière médicale, soit de manière chirurgicale, comme nous allons le détailler dans les paragraphes ci-dessous.

1) *Traitement médical*

Le traitement médical de l'infertilité chez la femme endométriose repose sur deux stratégies :

- Supprimer la croissance folliculaire pour induire une aménorrhée bloquant ainsi le développement et la croissance des lésions endométriosiques dans le but d'augmenter une fertilité ultérieure et,
- Stimuler la croissance folliculaire et l'ovulation.

Le blocage de l'ovulation est induit par des agonistes de la GnRH, des progestatifs, le danazol ou des contraceptifs oraux, atrophiant les lésions endométriosiques par hypo-œstrogénie.

Toutefois, des études ont démontré que ces traitements n'amélioreraient pas la fertilité. Au contraire, ils induisaient un report de grossesse et étaient à l'origine d'effets secondaires. Les inhibiteurs de l'aromatase agissent sur la stimulation de la croissance folliculaire. Cependant les études qui le prouvent se sont basées sur des combinaisons de traitements. Il reste encore à démontrer l'efficacité de la stimulation ovarienne par des traitements isolés dans l'infertilité. (55)

Le traitement médical est efficace pour soulager les patientes souffrant de douleurs d'endométriose. Mais les thérapeutiques hormonales sont inefficaces dans le traitement de l'infertilité lorsqu'elles sont prescrites seules. En effet, elles suppriment la fonction ovarienne et créent un état contraceptif avec une atrophie de l'endomètre rendant impossible la fécondation chez les femmes cherchant à concevoir.(53)

Hugues et Coll. ont mis en évidence que les contraceptifs oraux, les agonistes de la GnRH n'augmentaient pas les taux de grossesse spontanée, ni les naissances vivantes chez les femmes infertiles désireuses d'une fécondation. L'utilisation d'un traitement médical conventionnel jouerait un rôle dans la prise en charge de l'infertilité associée à l'endométriose dans la technologie de la procréation assistée. En effet, il a été montré qu'un pré-traitement par un agoniste de la GnRH pendant 3 à 6 mois avant une FIV ou une injection intracytoplasmique de spermatozoïdes pouvait multiplier par quatre les chances de concevoir. Une autre utilisation des agonistes GnRH, cette fois ci à long terme, permettrait d'améliorer la réceptivité de l'endomètre, en diminuant l'expression de l'aromatase et de la COX2. (53)

Ainsi pour conclure, le traitement hormonal antigonadotrope ne permet pas d'améliorer les taux de grossesse chez une femme infertile.(57)

2) Chirurgie

La coelioscopie systématique n'a plus sa place lors de tout bilan d'infertilité puisque les techniques d'imagerie (par échographie vaginale et IRM) assurent le diagnostic et le bilan d'extension non invasif de l'endométriose. La coelioscopie est opératoire en vue de détruire, de manière complète ou non les lésions. Elle est surtout efficace sur les douleurs mais peut avoir un aspect bénéfique sur la fertilité naturelle et sur la préparation à l'AMP. Toutefois, elle présente des risques et des complications sévères dans les cas de formes complexes.(15)

Le bénéfice d'un traitement médical avant ou après une chirurgie est incertain. En théorie, éliminer l'endométriose avant la chirurgie peut réduire l'inflammation et faciliter le retrait des lésions endométriosiques, mais peut en revanche rendre les foyers mineurs invisibles. L'excision des lésions endométriosiques chez les femmes infertiles a été controversée, étant donné le risque de lésion de la réserve ovarienne.(55)

3) *Les techniques de Procréation Médicalement Assistée (PMA)*

La mise en place de la Procréation Médicalement Assistée, appelée PMA, nécessite la conservation de l'utérus et d'au moins un ovaire. (58)

✓ *L'insémination intra-utérine*

L'insémination intra-utérine est la procédure *in vivo* la plus couramment utilisée. Elle nécessite d'avoir une trompe de Fallope en bon état, sans adhérence ni rétrécissement. Elle consiste à recueillir et préparer le sperme du conjoint ou d'un donneur pour l'injecter directement dans l'utérus de la femme de façon synchronisée avec l'ovulation.(59) Elle doit toujours s'accompagner de stimulations ovariennes, qui vont permettre le développement de plusieurs follicules mais en évitant une grossesse spontanée.

La stimulation ovarienne est réservée aux endométrioses stades I et II puisque par définition ces techniques ne peuvent être réalisées en cas d'obstruction tubaire ou d'adhérences pelviennes importantes avec ovaires fixés, c'est-à-dire dans les endométrioses stades III ou IV. Elles sont donc réalisées lors d'une altération de la folliculogénèse, de la stériodogénèse et d'un trouble clinique de l'ovulation (anovulation, syndrome du follicule lutéinisé non rompu). (60)

Il faudra mettre en place un pré traitement avant stimulation par analogue de la GnRH ou par contraception œstroprogestative.(56)

✓ *La fécondation in vitro (FIV)*

La technique *in vitro* la plus utilisée et la plus efficace est celle de la **fécondation in vitro (FIV)** pour lutter efficacement contre l'infertilité dans l'endométriose.

Elle consiste en la rencontre d'un ovocyte et de spermatozoïdes en laboratoire, c'est-à-dire en dehors de la cavité utérine de la femme. (cf Figure 22)(61)



Figure 22 : La fécondation in vitro (FIV)

Image extraite de l'article *Un essai randomisé contrôlé comparant transfert de blastocyte frais ou congelé chez les femmes ovulantes.*

Une fois que la fécondation a eu lieu, l'œuf se divisera *in vitro* pendant 2 à 3 jours avant d'être injecté dans l'utérus pour s'y implanter.

Avant la mise en place d'une FIV, les cliniciens doivent réaliser une évaluation approfondie de la réserve ovarienne, de la perméabilité des trompes, de la fonction du sperme et de la cavité utérine. (62) En effet, plus la réserve ovarienne est faible, plus les chances de concevoir par FIV sont faibles également.

Elle représente la seule chance de concevoir lors d'une destruction tubaire bilatérale.(58)

La FIV permet ainsi de contourner l'impact de l'inflammation sur l'interaction entre sperme et ovocytes en ne faisant intervenir que des facteurs ovarien et utérin.(15)

L'utilisation du transfert d'embryons cryoconservés au lieu d'embryons frais améliore encore les résultats de la FIV en contournant la suppression ovarienne excessive causée par un traitement à long terme d'agoniste de la GnRH. (53)

Si la qualité du sperme est mauvaise ou s'il y a eu un échec antérieur de la fécondation par FIV, une **injection intracytoplasmique** de sperme est réalisée.

E) Les indications

Elles doivent tenir compte à la fois :

- Du contexte d'infertilité : plutôt une FIV/ICSI d'emblée chez les patientes de plus de 38 ans, avec infertilité ancienne, interventions multiples, insuffisance ovarienne débutante et/ou facteur masculin associé ;
- Et du type d'endométriose.(15)

1) Endométriose péritonéale de stades I – II

Dans ce cas, il s'agit d'une infertilité inexplicée avec une fertilité spontanée non nulle. Le traitement par coelioscopie, dans le but de retirer ou de détruire la totalité ou une partie des lésions endométriosiques, améliore le taux de grossesse. (55) La stimulation ovarienne, avec ou sans insémination peut être envisagée dans une situation post-opératoire. La stratégie à mettre en place après une coelioscopie tient compte de la réserve ovarienne et de l'état utérin. (51) Mettre en place un traitement chirurgical dans le seul but d'augmenter les chances de grossesse en FIV n'a pas lieu d'être réalisé. (56) En revanche, si la réserve ovarienne est diminuée, la FIV pourra être proposée.

2) Endométriose de stade III-IV

Chez les femmes souffrant d'infertilité associée à une endométriose modérée ou sévère, le but de la chirurgie est de restaurer l'anatomie du bassin et de détruire les lésions endométriosiques les plus importantes. Il n'y a cependant pas d'essais contrôlés sur l'effet de la chirurgie chez ces femmes *versus* un traitement médical ou non. (55)

Chez ces femmes, la fertilité quasi nulle rend logique la chirurgie par coelioscopie. La FIV/ ICSI est largement indiquée dans les autres cas ou après échec de la chirurgie. (15)

3) Endométriomes ovariens

La kystectomie (ablation d'un kyste par voie coelioscopique) n'améliore pas la fertilité car elle peut engendrer la formation d'adhérences péri-annexielles et diminuer la réserve ovarienne, notamment après de nombreuses chirurgies.

La kystectomie n'est proposée que si les critères suivants sont présents : les endométriomes font plus de 4 cm de diamètre, l'absence d'antécédent chirurgical et l'exérèse complète des lésions.

A la différence, la FIV est réalisée en cas d'endométriomes inférieurs à 4 cm, asymptomatiques, de femmes multi-opérées et ayant une insuffisance ovarienne débutante. Elle permet de conserver la fertilité lorsque la femme n'a pas de désir immédiat de grossesse. Il n'y a cependant pas d'intérêt à réaliser un traitement chirurgical dans le seul but d'améliorer les résultats de la FIV.

La kystectomie pouvant affecter le capital folliculaire, d'autres alternatives ont été élaborées afin de le préserver : fenestration avec vaporisation de la paroi kystique par laser ou plasma énergie, sclérothérapie à l'éthanol. (15)

4) Endométriose profonde

Des travaux récents montrent un bénéfice significatif de la chirurgie après résection d'endométriose colorectale et vésicale sur la fertilité.(15)

Une FIV peut être proposée pour améliorer les chances de grossesse. Toutefois, la mise en place d'un traitement chirurgical dans le cas d'une endométriose profonde avant une FIV, ne permet pas d'augmenter les résultats de la FIV.(56)

F) Préservation de la fertilité

La loi française présume que « Toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée, peut bénéficier du recueil de la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux, en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation et de la restauration de sa fertilité. »(63)

Selon cette définition, la préservation de la fertilité peut s'étendre à d'autres domaines que l'oncologie. C'est le cas par exemple lorsqu'il y a des pathologies auto-immunes ou neurologiques traitées par des agents gonadotoxiques, lors de chirurgies ovariennes itératives pour traiter des pathologies tumorales bénignes, lorsqu'il y a une diminution idiopathique ou induite de la réserve ovarienne, ou dans toute autre situation de mise en différé du projet de grossesse pour des raisons médicales. (63)

En France, la préservation de la fertilité est prise en charge à 100% par la sécurité sociale, sans avance de frais par les patients.

Les techniques les plus utilisées pour la préservation sont la congélation d'ovocytes matures et la congélation de tissu ovarien après ovariectomie par coelioscopie.

La congélation d'ovocyte, recueilli après une stimulation ovarienne de type fécondation *in vitro* (FIV), est la technique la plus développée depuis l'avènement des techniques de vitrification car elle permet une congélation ultra rapide et moins délétère pour l'ovocyte.

En France, des données rassurantes provenant des autres pays européens a permis d'autoriser la technique de vitrification, en 2011. Les enfants nés à l'issue de la réutilisation des ovocytes vitrifiés ne présentent pas plus d'anomalies congénitales. La technique de vitrification doit être proposée en première intention dans le cadre de la préservation de

fertilité et être considérée comme une technique de routine et non comme une technique expérimentale. (63)

Des arguments en faveur de la préservation de la fertilité dans l'endométriose peuvent être mis en évidence. En effet, le capital folliculaire ovarien peut être altéré dans le cas d'endométriose ovarienne ayant subi des chirurgies itératives. Les taux d'AMH sérique, reflet du stock de follicules ovariens, se trouvent diminués, y compris à long terme, après kystectomies ovariennes pour endométriomes. De même, la qualité ovocytaire peut jouer un rôle dans l'infertilité. En effet l'endométriose est une maladie inflammatoire, et il n'est pas exclu que les facteurs de la réaction inflammatoire peuvent être délétères pour la qualité ovocytaire. (63)

Néanmoins à ce jour, les recommandations officielles des sociétés savantes ne concernent que la préservation des ovocytes dans le domaine de l'oncofertilité. Aucune étude de cohorte n'a été publiée dans le contexte précis de la préservation de la fertilité dans l'endométriose, ce qui complique et retarde la mise en place de recommandations.

III- L'impact de l'endométriose sur la qualité de vie

L'endométriose est une maladie chronique, elle implique une notion primordiale celle du suivi de la pathologie tout au long de la vie de la patiente. Or ces patientes ont un sentiment d'incompréhension, d'être abandonnées par le corps médical. En effet, le corps médical a tendance à banaliser les symptômes : « c'est normal d'avoir mal pendant ses règles », ils renvoient une image « douillette » de la femme.

La « triade » de douleurs affecte considérablement la qualité de vie des femmes autant par un impact physique que psychologique. Les douleurs vont avoir un impact négatif sur la qualité de vie notamment par une mauvaise qualité du sommeil, une sensibilité accrue au stress et des manifestations psychologiques comme la dépression et l'anxiété. Cette mauvaise qualité de sommeil associée à une réduction de la durée du sommeil, des réveils fréquents, des difficultés à s'endormir vont affecter de manière négative la capacité à effectuer les activités quotidiennes. Le sommeil de moins bonne qualité peut augmenter la perception de la douleur pelvienne et donc avoir un impact sur la qualité de vie. (49)

Les femmes atteintes d'endométriose sont plus sujettes aux maladies douloureuses chroniques : la maladie de l'intestin irritable, les cystites interstitielles, les lithiases urétérales, les fibromyalgies ou les maladies auto immunes. L'endométriose ne doit pas être incriminée dans la persistance des douleurs car même avec un traitement bien conduit, ces pathologies peuvent en être responsables.

Ces femmes sont absentes ou ont une incapacité de travail en raison de sautes d'humeur, de saignements abondants.(49)

Les chirurgies peuvent laisser des cicatrices, indélébile, sur le corps des femmes entraînant de lourdes conséquences notamment une perte de confiance en elle, déjà éprouvée de l'intérieur. (54)

A) L'endométriose sur la sexualité

L'endométriose touche à l'intimité de la femme.

Les dyspareunies, les douleurs pelviennes chroniques et les facteurs psychologiques tels que la dépression constituent les symptômes causés par l'endométriose. Ils peuvent nuire à l'activité sexuelle globale, à l'estime de soi et à la satisfaction sexuelle.

L'activité sexuelle joue un rôle dans la qualité de vie des femmes douloureuses atteintes d'endométriose. Lors des entretiens, les cliniciens devraient évaluer la santé sexuelle chez ces femmes. Leur manque de considération peut engendrer une mauvaise prise en charge car les femmes qui souffrent de dyspareunie préfèrent le garder pour elles.

Lors de l'orgasme, des saignements et des douleurs peuvent apparaître. Les femmes seront moins enclines à avoir des rapports, vont éviter d'avoir une vie sexuelle. Leur libido baisse, elle qui est déjà fragilisée par les traitements hormonaux.

L'étude ENDOPART a montré l'impact des symptômes sur l'activité sexuelle des femmes avec la réduction de la libido due aux traitements, la mauvaise qualité des rapports sexuels, la fatigue, la mauvaise humeur, les saignements pendant et/ou après les rapports et les difficultés à concevoir. (49) Il a été mis en évidence que pour 18 couples sur 22, l'endométriose avait influé sur leur projet de concevoir un enfant.

Dans une revue de Fritzer et al., 69 articles ont évalué le retrait des implants endométriosiques et les effets sur la dyspareunie après chirurgie. Après l'excision des lésions, il a été mis en évidence, une nette amélioration de la douleur lors des rapports

sexuels. Et 12 mois après l'excision complète des lésions, il a été observé une réduction de la dyspareunie et une amélioration de l'activité sexuelle. (49) Par conséquent le retrait des lésions est un traitement efficace pour soulager la douleur et la qualité de vie des femmes souffrant d'endométriose.

Une autre étude internationale multicentrique a montré chez 50% des 3216 femmes participant à l'étude que l'endométriose avait altéré leur vie de couple et même chez 10% des cas était à l'origine de la scission du couple.(49)

Ces couples présentent des difficultés à concevoir un enfant. Les femmes ressentent un sentiment de culpabilité. Leur projet de conception est anéanti, elles doivent se remettre en question et se tourner vers l'AMP ou l'adoption, affectant davantage leur estime d'elle-même. (54)

B) L'endométriose chez les adolescentes

L'apparition des premiers signes douloureux apparaît au cours de l'adolescence, au moment des premières règles.

Les adolescentes souffrant de douleurs cycliques consultent, en moyenne, un médecin au bout de 2 ans.

Les jeunes filles ayant des douleurs avant l'âge de 15 ans, vont consulter plus de 4 médecins avant que le diagnostic de la maladie de l'endométriose ne soit confirmé. D'où l'importance de la part des cliniciens d'évoquer le diagnostic d'endométriose chez des jeunes filles consultant pour des douleurs pelviennes afin de limiter le retard de diagnostic. (14)

L'absence de contre-indication et la bonne tolérance des traitements tels que la contraception œstroprogestative et microprogestative font de ces derniers le traitement de 1^{ère} intention pour soigner les douleurs chez les adolescentes souffrant d'endométriose.

(Accord d'expert)

Si le traitement de 1^{ère} intention s'avère inefficace, il est recommandé de demander un avis spécialisé pour une meilleure stratégie de diagnostic et une thérapeutique adaptée.

Les agonistes de la GnRH sont efficaces pour traiter les douleurs chez les adolescentes mais il n'est pas recommandé de les prescrire en 1^{ère} intention, car il y a un risque de déminéralisation osseuse. Pour pallier cette baisse de densité minérale osseuse, l'*add-back* thérapie associant un estrogène doit être envisagée. L'AMM recommande leur prescription pour une durée maximale de 12 mois et ne peuvent être prescrits avant l'âge de 18 ans.

C) Les attentes des patientes

L'étude de Denouel, Fauconnier et Torre a cherché à mettre en avant l'information à communiquer aux patientes atteintes d'endométriose, en fonction des besoins aux différents stades de la maladie. (64)

Via la base de données bibliographiques *Pubmed* et en se basant sur une recherche *via* des mots clés et des critères d'inclusion, ils ont voulu analyser le vécu de ces patientes face à l'information qu'on leur transmet et dégager des axes d'amélioration sur la prise en charge de l'endométriose.

L'endométriose n'est pas la même chez toutes les femmes et la maladie est vécue d'une manière différente pour chacune d'elles.

Les différents stades de la maladie sont :

- l'avant diagnostic : « Se faire entendre » ;
- l'annonce du diagnostic : « Être reconnue, comprendre la maladie, comprendre pourquoi on a mis tant de temps à en faire le diagnostic [réparation] et envisager l'avenir » ;
- le choix du traitement : « Comprendre les enjeux et la stratégie et être active dans ce choix » ;
- l'avant et l'après chirurgie : « Comprendre la balance bénéfique/risque, choisir [savoir dire non], pouvoir s'organiser, être rassurée et accompagnée » ;
- la récurrence : « Être soulagée, comprendre les stratégies possibles, envisager des alternatives et être accompagnée » ;
- la maladie chronique : « Comprendre l'évolution de la maladie et retrouver le contrôle sur sa maladie » ;
- le désir de grossesse : « Connaître ses chances, choisir, vivre, voire être accompagnée dans le renoncement »

Selon le stade de son évolution, leurs besoins et leurs inquiétudes vont varier et évoluer particulièrement en fonction de l'avancée, de l'expérience vécue de la maladie, des choix de vie et des échanges avec le corps médical, l'entourage, voire les associations de patientes.

(64)

1) *Les sources d'information*

L'étude a montré que les patientes ne reçoivent des professionnels de santé qu'une information réduite, basée uniquement sur le diagnostic, les procédures chirurgicales et la prescription de traitements hormonaux.

Ils ont aussi prouvé que les groupes de soutien sur le Web, bien qu'ils permettent d'échanger sur leur expérience, d'apporter un soutien, ils présentent des limites telles que :

- Ne pas amener le soutien recherché,
- Engendrer de la mauvaise information,
- Provoquer des sentiments d'inquiétude ou de découragement car les patientes parlent davantage de leur mauvaise expérience.

2) Le contenu de l'information

Après un long délai d'attente, la pose du diagnostic d'endométriose est perçue comme un soulagement par les patientes.

Lors du diagnostic, les médecins ne discutent pas des éventuelles perturbations causées par la maladie notamment leur relation sexuelle et leur intimité. Si elles pouvaient en avoir connaissance, cela pourrait les aider à surmonter des situations difficiles et à trouver des solutions au sein de leur couple.

De même, il est démontré un besoin des femmes d'être mieux informées sur la possibilité d'une infertilité et d'en aborder les potentiels risques avec une grande précaution.

3) Lorsqu'une chirurgie est envisagée

Les femmes souhaitent recevoir toute l'information sur la chirurgie, surtout sur les douleurs post-opératoires et le temps de récupération. Ceci afin de mieux anticiper leur futur mode de vie.

Elles sont inquiètes à l'idée que les douleurs pourraient revenir.

4) Le comportement du praticien

Cette analyse a montré, *via* cinq études menées au Royaume-Uni, que les médecins des femmes souffrant de douleurs pelviennes et de dyspareunies reconnaissent ces symptômes et ne les attribuent pas à des troubles psychologiques.

De nombreuses femmes déplorent le manque de connaissance de leur médecin sur cette maladie et trouvent leur attitude condescendante devant leurs symptômes menstruels qu'ils considèrent comme normaux. En effet, ils qualifient leurs douleurs de règle comme étant normales, et les jugent mal chanceuses d'avoir des règles difficiles.

L'étude a montré que les compagnons souhaiteraient recevoir davantage d'informations sur la maladie mais aussi les conséquences des traitements sur la qualité de vie des femmes surtout sur leurs émotions et leurs comportements.

D) Pourquoi sensibiliser le public ?

Cette réflexion vient de trois femmes qui souffrent d'endométriose. Elles ont créé le 29 mars 2001 la première association française de lutte contre l'endométriose : « EndoFrance ». Les femmes ont besoin d'être reconnues, entendues dans leur douleur car l'endométriose est une maladie qui peut devenir invalidante au quotidien, avec un traitement très lourd.

En 2001, les médias commencent à s'intéresser à cette pathologie et à la mettre en avant. Il va en résulter des échanges entre malades, professionnels de santé et associations pour trouver une meilleure prise en charge, efficace et adaptée à chacune.

La prise de rendez-vous est encore trop longue. Elle est considérée comme un cancer colorectal puisque les gestes chirurgicaux sont les mêmes.

Elle n'est pas encore reconnue comme une maladie chronique, donc il n'y a pas de prise en charge en ALD (Affection Longue Durée). Or des jeunes filles vivent avec une stomie ou si la vessie est touchée, elles doivent se sonder tous les jours et à vie. (54)

Conclusion

L'endométriose était encore une maladie méconnue du grand public mais grâce à des personnalités publiques qui ont révélé qu'elles en souffraient, elle est aujourd'hui mise en avant.

Cette thèse a montré que l'endométriose, bien qu'elle soit une maladie pouvant paraître bénigne, elle touche 10% des femmes en âge de procréer et peut être invalidante pour ces femmes. Cette maladie a un impact considérable sur la qualité de vie des femmes et altérer la qualité de vie des femmes.

C'est aussi une pathologie complexe, puisque qu'il n'existe pas *une* mais des endométrioses car elle se développe différemment d'une femme à l'autre.

La pose de diagnostic de l'endométriose est souvent réalisée par hasard, provoquant un retard de diagnostic d'environ sept ans. Il est alors nécessaire que la prise en charge de l'endométriose, pour être la plus optimale possible, soit multidisciplinaire. Même si la pathologie est avant tout gynécologique, certains symptômes peuvent concerner d'autres cliniciens.

La douleur est le principal symptôme de l'endométriose. Elle peut se présenter sous différentes formes, pouvant être associées les uns aux autres : dysménorrhée, dyspareunie, douleurs pelviennes chroniques, douleurs urinaires ou douleurs digestives. Toutes ces douleurs vont jouer un rôle déterminant sur la qualité de vie des femmes, notamment sur leur vie professionnelle *via* de nombreuses absences mais également sur leur vie privée *via* des difficultés à avoir des rapports sexuels, une fatigue chronique, une dépression. Une réelle prise en charge de la douleur doit être une étape primordiale tout au long du traitement de la maladie.

L'endométriose peut être responsable d'une infertilité, accentuant chez ces femmes un sentiment de culpabilité lorsque le projet du couple est de concevoir un enfant. La prise en charge de l'infertilité peut se faire soit par chirurgie ou par recours à l'AMP.

Il ne faut surtout pas banaliser cette maladie, il faut prendre en considération les besoins des patientes, trop souvent ignorées par les praticiens.

L'un des principaux enjeux de l'endométriose est de raccourcir le délai de diagnostic.

Plusieurs travaux sont en cours pour trouver comment diminuer ce retard : des études épidémiologiques pour connaître les facteurs de risque de la maladie et optimiser

l'interrogatoire des patientes, des études biologiques pour rechercher des marqueurs du diagnostic, de la sévérité voire de l'évolutivité de la maladie. (54)

Bibliographie

1. Gallard F, Comby F, Desmoulière A. L'endométriose ou les endométrioses ? Actualités Pharmaceutiques. sept 2014;53(538):16-9.
2. Elaine Marieb. Anatomie et physiologie humaines. Pearson.
4. Anderson G. Endometriosis Pathoetiology and Pathophysiology: Roles of Vitamin A, Estrogen, Immunity, Adipocytes, Gut Microbiome and Melatonergic Pathway on Mitochondria Regulation. Biomolecular Concepts. 19 juill 2019;10(1):133-49.
8. Petit É. Physiopathologie et anatomopathologie de l'endométriose. Imagerie de la Femme. mars 2017;27(1):41-4.
9. Panel P, Renouvel F. Prise en charge de l'endométriose: évaluation clinique et biologique. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. avr 2007;36(2):119-28.
10. Fauconnier A, Borghese B, Huchon C, Thomassin-Naggara I, Philip C-A, Gauthier T, et al. Épidémiologie et stratégie diagnostique, RPC Endométriose CNGOF-HAS. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie. mars 2018;46(3):223-30.
11. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. Fertility and Sterility. 1 sept 2012;98(3):511-9.
12. Darai E, Ploteau S, Ballester M, Bendifallah S. Endométriose : physiopathologie, facteurs génétiques et diagnostic clinique. La Presse Médicale. déc 2017;46(12):1156-65.
13. Taylor HS, Dun EC, Chwalisz K. Clinical evaluation of the oral gonadotropin-releasing hormone-antagonist elagolix for the management of endometriosis-associated pain. Pain Management. sept 2019;9(5):497-515.
14. Roman H, Bourdel N, Rigaud J, Delavierre D, Labat J-J, Sibert L. Endométriose et douleurs pelvipérinéales chroniques. Progrès en Urologie. nov 2010;20(12):1010-8.
15. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. sept 2005;34(5):513.
16. Bazot M, Darai E. Diagnosis of deep endometriosis: clinical examination, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and other techniques. Fertility and Sterility. déc 2017;108(6):886-94.
17. Gourbail L. Haute Autorité de santé. 2017;39.
19. Collinet P, Fritel X, Revel-Delhom C, Ballester M, Bolze PA, Borghese B, et al. Prise en charge de l'endométriose : recommandations pour la pratique clinique CNGOF-HAS (texte court). Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie. mars 2018;46(3):144-55.
21. Gourbail L. Haute Autorité de santé. 2017;399.
22. Stansal A, Lazareth I, D'Ussel M, Priollet P. Comment réduire la douleur liée à un ulcère de jambe ? Journal des Maladies Vasculaires. 1 sept 2016;41(5):315-22.

23. Huchon C, Aubry G, Ploteau S, Fauconnier A. Signes spécifiques cliniques évocateurs de l'endométriose (hors adénomyose) et questionnaires de symptômes, de douleur et qualité de vie, RPC Endométriose CNGOF-HAS. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie. mars 2018;46(3):168-76.
24. Renouvel F, Fauconnier A, Pilkington H, Panel P. Adaptation linguistique de l'endometriosis health profile 5 : EHP 5. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. sept 2009;38(5):404-10.
36. Vulliemoz N. Prise en charge des endométriomes et de l'endométriose recto-vaginale et vésicale. Revue Médicale Suisse. 2014;7.
38. Reis F, Monteiro C, Carneiro M. Biomarkers of Pelvic Endometriosis. Rev Bras Ginecol Obstet. mars 2017;39(03):091-3.
39. Wee-Stekly W-W, Kew CCY, Chern BSM. Endometriosis: A review of the diagnosis and pain management. Gynecology and Minimally Invasive Therapy. nov 2015;4(4):106-9.
40. Roman H. Prise en charge d'une endométriose douloureuse. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. avr 2007;36(2):141-50.
41. Bourdel N, Comptour A, Chauvet P, Canis M. Douleurs et endométriose. Douleurs : Évaluation - Diagnostic - Traitement. févr 2020;21(1):3-10.
42. Coxon L, Horne AW, Vincent K. Pathophysiology of endometriosis-associated pain: A review of pelvic and central nervous system mechanisms. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. août 2018;51:53-67.
43. Dysmenorrhea - American Family Physician. 2005;71(2):7.
45. Gallard F, Comby F, Desmoulière A. Quelle prise en charge pour l'endométriose ? Actualités Pharmaceutiques. sept 2014;53(538):20-6.
46. Sauvan M, Chabbert-Buffet N, Canis M, Collinet P, Fritel X, Geoffron S, et al. Traitement médical de l'endométriose douloureuse sans infertilité, RPC Endométriose CNGOF-HAS. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie. mars 2018;46(3):267-72.
47. Geoffron S, Legendre G, Daraï E, Chabbert-Buffet N. Traitement médical de l'endométriose : prise en charge de la douleur et de l'évolution des lésions par traitement hormonal et perspectives thérapeutiques. La Presse Médicale. déc 2017;46(12):1199-211.
48. Legendre G, Delbos L, Hudon E, Chabbert-Buffet N, Geoffron S, Sauvan M, et al. Place des nouveaux traitements médicaux dans l'endométriose douloureuse, RPC Endométriose CNGOF-HAS. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie. mars 2018;46(3):256-63.
49. Della Corte L, Di Filippo C, Gabrielli O, Reppuccia S, La Rosa VL, Ragusa R, et al. The Burden of Endometriosis on Women's Lifespan: A Narrative Overview on Quality of Life and Psychosocial Wellbeing. IJERPH. 29 juin 2020;17(13):4683.

50. Vaudoyer F, Golfier F, Raudrant D. Recommandations pour la pratique clinique. 2021;30:10.
52. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. sept 2005;34(5):513.
53. Lin Y-H, Chen Y-H, Chang H-Y, Au H-K, Tzeng C-R, Huang Y-H. Chronic Niche Inflammation in Endometriosis-Associated Infertility: Current Understanding and Future Therapeutic Strategies. IJMS. 13 août 2018;19(8):2385.
54. Chapron C, Candau Y. Idées reçues sur l'endométriose. Le cavalier Bleu. 2020. 241525 p.
55. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. Acta Obstet Gynecol Scand. juin 2017;96(6):659-67.
56. prise_en_charge_de_l'endometriose_-_traitement_chirurgical_et_fertilite_-_fiche_de_synthese.pdf.
57. Santulli P, Collinet P, Fritel X, Canis M, d'Argent EM, Chauffour C, et al. Stratégies de prise en charge de l'infertilité en assistance médicale à la procréation dans un contexte d'endométriose, RPC Endométriose, CNGOF-HAS. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie. mars 2018;46(3):373-5.
58. Roman H. Endometriosis surgery and preservation of fertility, what surgeons should know. Journal of Visceral Surgery. juin 2018;155:S31-6.
60. Boujenah J, Santulli P, Mathieu-d'Argent E, Decanter C, Chauffour C, Poncelet P. Prise en charge de l'infertilité en première intention hors FIV : performances du traitement médical ? Performances de la stimulation ovarienne ? Performances des inséminations ? RPC Endométriose CNGOF-HAS. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie. mars 2018;46(3):331-7.
62. Surrey ES. Endometriosis-Related Infertility: The Role of the Assisted Reproductive Technologies. BioMed Research International. 2015;2015:1-8.
63. Decanter C, d'Argent EM, Boujenah J, Poncelet C, Chauffour C, Collinet P, et al. Endométriose et préservation de la fertilité, RPC Endométriose, CNGOF-HAS. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie. mars 2018;46(3):368-72.
64. Denouel A, Fauconnier A, Torre A. Republication de : Attentes des femmes atteintes d'endométriose : Quelle information apporter ? RPC Endométriose CNGOF-HAS. La Revue Sage-Femme. sept 2018;17(4):191-201.

Webographie

3. Endométriose [Internet]. Inserm - La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/endometriose>
5. Diagnostic et prise en charge de l'endométriose : nouvelles recommandations de la HAS et du CNGOF [Internet]. VIDAL. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/22546/diagnostic_et_prise_en_charge_de_l_endometriose_nouvelles_recommandations_de_la_has_et_du_cngof/
6. Lansac J. Chapitre15 - Endométriose. In: Lansac J, Marret H, éditeurs. Gynécologie pour le Praticien (Nouvelle Édition) [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2018. p. 224-34. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294756375000156>
7. Centre Liégeois d'Endométriose « Quelle en est l'origine ? [Internet]. Disponible sur: <http://www.endometrioseliege.be/>
18. etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf
20. Comment évaluer a priori un programme de dépistage ? [Internet]. Haute Autorité de Santé. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_433375/fr/comment-evaluer-a-priori-un-programme-de-depistage
25. EndoFrance. La dyspareunie : douleurs lors des rapports sexuels [Internet]. Association EndoFrance. Disponible sur: <https://www.endofrance.org/la-maladie-endometriose/symptomes-endometriose/dyspareunie-douleurs-rapports-sexuels/>
26. EndoFrance. Troubles digestifs et Endométriose [Internet]. Association EndoFrance. Disponible sur: <https://www.endofrance.org/la-maladie-endometriose/symptomes-endometriose/troubles-digestifs/>
27. EndoFrance. Troubles urinaires et Endométriose [Internet]. Association EndoFrance. Disponible sur: <https://www.endofrance.org/la-maladie-endometriose/symptomes-endometriose/troubles-urinaires/>
28. Dupas C, Christin-Maitre S. Quelles nouveautés sur l'endométriose ? /data/revues/00034266/006900S1/08739696/ [Internet]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/186939>
29. Netgen. Prise en charge de l'endométriose [Internet]. Revue Médicale Suisse. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2009/RMS-222/Prise-en-charge-de-l-endometriose>
30. Masson E. Imagerie de l'endométriose [Internet]. EM-Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/114870/imagerie-de-l-endometriose>
31. Netgen. Apports de l'imagerie dans le diagnostic de l'endométriose [Internet]. Revue Médicale Suisse. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2001/RMS-2354/21520>

32. Balleyguier C. Imagerie de l'endométriose. /data/revues/03682315/00328-C2/5/ [Internet]. 9 mars 2008 ; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/114870>
33. Gourbail - 2017 - Haute Autorité de santé- Argumentaire.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-01/pris_en_charge_de_lendometriose_-_argumentaire.pdf
34. HAS Prise en charge de l'endométriose- démarche diagnostique et traitement médical - fiche de synthèse [Internet].Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-01/prise_en_charge_de_lendiometriose_-_demarche_diagnostique_et_traitement_medical_-_fiche_de_synthese.pdf
35. Masson E. Imagerie de l'endométriose [Internet]. EM-Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/901138/alertePM>
37. Masson E. Prise en charge de l'endométriose : les bonnes pratiques de la cœlioscopie diagnostique [Internet]. EM-Consulte.Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/901139/alertePM>
44. Lutter contre la douleur, les AINS - Ros Wood [Internet]. Association EndoFrance. Disponible sur: <https://www.endofrance.org/la-maladie-endometriose/experiences-temoignages-patientes/lutter-contre-la-douleur-les-ains-temoignage-ros-wood/>
51. Elsevier. Infertilité et endométriose : quelle prise en charge ? [Internet]. Elsevier Connect. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/gyneco-sage-femme/infertilite-et-endometriose-quelle-prise-en-charge->
59. L'assistance médicale à la procréation (AMP ou PMA) • Association EndoFrance [Internet]. Association EndoFrance. [cité 5 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.endofrance.org/la-maladie-endometriose/lassistance-medicale-a-la-procreation-amp-ou-pma/>
61. Fertilité : un essai randomisé contrôlé comparant transfert de blastocyste frais ou congelé chez les femmes ovulantes [Internet]. egora.fr. 2019 [cité 21 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.egora.fr/actus-medicales/gynecologie-obstetrique/47017-fertilite-un-essai-randomise-controle-comparant>



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

De honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

De exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant

Nom :

Prénom :

du Président du jury

Nom :

Prénom :

Résumé

L'endométriose est une maladie aujourd'hui très médiatisée même si elle reste encore mal connue. La douleur est le maître symptôme de l'endométriose. Les femmes souffrant de dysménorrhées consultent tardivement leurs médecins qui sont eux, peu formés sur cette pathologie. Tout cela engendre des retards de diagnostic et par conséquent une prise en charge tardive. L'endométriose est considérée comme une maladie dès lors que la femme a des douleurs et/ou est infertile. Cette thèse va montrer dans une première partie la complexité de cette pathologie à travers la physiopathologie, la pose du diagnostic et la prise en charge *via* un traitement hormonal. Bien qu'elle soit une maladie bénigne, elle présente de lourdes conséquences sur la vie d'une femme notamment une infertilité, mises en évidence dans la seconde partie.

Mots clés : endométriose, douleur, infertilité, traitement hormonal