

**UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNÉE : 2020

THESES 2020 TOU3 2028

THÈSE

EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par

ABDESSADOK Soumia Sameh

**ENDOMETRIOSE,
UNE MALADIE INVISIBLE MAIS INVALIDANTE**

Mardi 7 juillet 2020

Directeur de thèse : MULLER Catherine

JURY

Président : MULLER Catherine
1er assesseur : VAYSSE Charlotte
2ème assesseur : PILLAS Rosy

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 2 mars 2020

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P. (*)	Pharmacie Clinique	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	Mme BON C.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S. (*)	Biochimie	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N.	Biochimie
		Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. OUCHON A.	Biochimie
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	
Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique
Assistants Hospitalo-Universitaires	
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique

REMERCIEMENTS :

Aux membres du jury :

Je tiens à vous remercier, madame Muller, pour avoir accepté d'encadrer ce projet, malgré, la charge de travail que vous avez. Merci, de m'avoir aidé à faire le choix du sujet de ma thèse, qui symbolise l'accomplissement de plusieurs années d'études. Vous me faites aussi, un grand honneur de présider ce jury.

Je remercie également, madame Vaysse, de m'avoir aidé dans la structure et la forme de ce document, merci pour vos conseils et de votre implication dans la finition de ce travail.

Je vous remercie pour votre participation et votre soutien, afin de rendre ce projet possible.

Un grand merci à madame Pillas, d'avoir accepté de faire partie du jury, et de vous joindre à moi, dans l'étape qui marque la finition de mes études, et le commencement d'un nouveau départ. Je vous remercie du fond du cœur, pour tout ce que vous m'avez apporté durant mon stage au sein de votre officine. Je n'oublierai jamais votre gentillesse, votre comportement maternel et protecteur que vous avez eu envers moi. Il était un plaisir pour moi de débiter mon premier emploi en tant que pharmacienne à la pharmacie de Jeanne d'Arc, entourée d'une équipe merveilleuse que je tiens à remercier : Christophe, Joël, Alexandre et Marine.

Aux enseignants :

Je remercie tous les enseignants que j'ai pu avoir durant toutes mes années d'études, ils nous ont apporté les connaissances nécessaires pour faire de nous des futurs professionnels de santé. Ils nous ont aussi donné l'opportunité de faire partie de ce monde de la santé qui est un univers sain, débordant de savoir et qui est entièrement dévoué au bien-être d'autrui.

A ma famille :

Je voudrais dédier ce travail à une personne qui a bercé toute mon enfance et qui malheureusement nous a quittée très tôt. Ma grande mère, une grande dame qui avait connu beaucoup de souffrances, mais qui a su malgré les épreuves se relever à chaque fois. Elle était illettrée mais pas ignorante. Elle aurait aimé apprendre plus de ce qu'elle savait déjà mais la situation n'était pas facile à son époque. Lorsque je lui faisais mes adieux, avant de quitter l'Algérie pour venir en France, elle m'a murmuré des paroles qui m'ont guidé et qui m'ont aidé à me dépasser et devenir ce que je suis aujourd'hui. Grand-mère, toi qui nous regardes depuis là-haut, j'espère que je ne t'ai pas déçue et ne t'inquiète surtout pas je n'ai pas oublié la promesse que je t'ai faite. Que ton âme repose en paix. Tu me manques et tu manques à tout le monde.

A mes parents :

Je tiens à remercier, mes parents, qui ont été toujours là pour me soutenir, qui ont été témoins de mon parcours, qui n'était pas toujours facile, mais l'essentiel est de croire en ses ambitions, et d'aller jusqu'au bout.

A ma mère :

Je voudrais féliciter ma maman pour son courage, pour sa force, en tant que mère mais aussi en tant que femme. Tu es un modèle pour moi. Je resterai à jamais émerveillée par ton parcours bien que la vie ne t'ait pas toujours fait de cadeaux. Tes sacrifices n'ont pas été en vains, nous, tes enfants nous en sommes la preuve de tous les efforts que tu as donnée pendant tant d'années. Je voudrais te dire que je t'aime beaucoup, je sais que je ne pourrai pas te rendre le temps lorsque tu t'es délaissé pour nous, mais j'espère être capable de compenser cela en te rendant heureuse pour le reste de ta vie.

A mon père :

Je remercie énormément mon père d'avoir été présent et de nous avoir donné cette envie de croire en nos rêves. Mon père, toi qui nous ne mettais jamais de barrière, toi qui as toujours cru en nous, merci. J'ai toujours partagé tes peines en silence, je n'ai jamais connu ton ressenti par rapport à tout ce que tu as vécu, mais je sais, tu es une

personne qui passe à l'essentiel et qui laisse le passé derrière. Ceci fait ta force car tout le monde n'a pas cette audace de refaire sa vie et d'en faire un nouveau départ. Tu es un père exceptionnel par ta tolérance et ton dévouement à tes enfants, je t'aime beaucoup, mon papa.

A mon frère :

Je tiens également à remercier mon frère, Abdessamed, pour qui être le seul garçon parmi quatre filles n'était pas toujours facile. Tu as su devenir le grand frère protecteur, soucieux, parfois un peu trop, de ses petites sœurs. Je suis fière de toi, de ton parcours professionnel, tu mérites tous les honneurs. Tu es une personne au bon cœur, j'espère tu atteindras tous tes objectifs dans ta vie de famille comme dans ta vie professionnelle. Tu es maintenant responsable, tu as une famille formidable. Fatima je te remercie beaucoup, tu occupes la place d'une sœur pour moi, que Dieu vous protège. Je te remercie Abdessamed pour ton aide précieuse durant la préparation de ma thèse, je n'y serai sûrement pas arrivée toute seule.

A mes sœurs

Je remercie ma grande sœur Asma pour ses conseils et pour son écoute. Ma grande sœur adorée, j'espère que tu es heureuse dans ta vie. Que Dieu vous protège toi et ta famille, Ibrahim merci d'avoir été là quand on a eu besoin de toi. Un coucou aussi à mes petits-neveux : Manel et Arslem.

J'embarrasse et je remercie mes deux petites sœurs, Halima et Ouissem, avec lesquelles j'ai vécu et partagé beaucoup de souvenirs. Mes petites sœurs, chacune a son caractère : Halima au cœur doux, et Ouissem qui restera toujours la petite dernière, gentille et aimante envers sa famille. J'espère que vous serez heureuses dans vos vies, et que le lien qui nous lie ne se brisera jamais.

A mon mari

Je tiens à remercier une personne qui est rentrée dans ma vie, alors que je n'étais encore qu'une jeune étudiante, mon mari, Redah. Mon mari est l'homme qui est venu pour me redonner confiance en moi, c'est l'homme qui m'a sortie de ma coquille afin de goûter à la vie. Merci mon chéri d'avoir été

présent, surtout durant ma dernière année à la faculté, je sais que ce n'était pas simple pour toi. On s'en est bien sorti, merci d'avoir cru en moi. Merci pour ton soutien, pour ta compréhension et pour ton amour précieux. Que Dieu nous donne la chance d'agrandir bientôt notre famille. Je tiens aussi à remercier mes beaux-parents pour leur bienveillance et leur bonne humeur qui me redonnait la motivation pour continuer et persévérer.

A mes tantes

Je voudrais remercier, ma tante Hbibba, pour sa gentillesse et pour son amour. Ma tante Rachida, merci beaucoup pour tous les services que tu m'as rendu, pour ton implication et ta présence dans mon mariage, merci pour ton accueil chaleureux durant les vacances. Je remercie ma tante Zohra, pour la clarté de son esprit, pour sa bonté et pour son soutien, merci pour tous les bons conseils, j'espère que tu seras heureuse et que tu auras ce que ton cœur désire. Merci à Tata Setti pour sa présence, pour ses conseils et sa bienveillance. Je remercie aussi, Tata Djamila, pour sa bonne humeur et sa tendresse.

A mes cousines

Je remercie mes cousines Yasmine, Youssera et Namira pour le soutien et encouragements qu'elles m'ont apportés durant mon investissement dans ce projet, je vous aime.

Yasmine, tu es une sœur pour moi, je te souhaite que du bonheur, que Dieu te protège ainsi que ta fille Bayen.

Je tiens aussi, à citer, mes cousines, Inji et Abir, j'admire votre détermination et votre courage, j'espère que notre relation sera plus forte dans le futur et qu'on partagera plus de chose.

A mes amies

Je remercie ma copine Ruth pour l'amitié qui nous lie, pour sa loyauté et sa sincérité, tu es ma meilleure amie depuis que je suis venue en France, et tu

le resteras pour toujours. Tu es devenue maman d'une petite fille joyeuse Kélya. Que Dieu te préserve, ainsi que toute ta famille.

Je remercie mes amies Joy, Sonia et Anna, des filles merveilleuses que j'ai connues durant mes études à la faculté de pharmacie. Je vous aime beaucoup, vous êtes mes amies les plus proches, merci pour votre soutien durant toutes ces années d'études, grâce à vous j'en garderai de très beaux souvenirs. Merci Anna d'avoir été disponible pour moi. J'espère que vous allez toutes réussir vos études et qu'on restera toujours présentes les unes pour les autres. Merci aussi à Nedjma.

J'ai fait la connaissance de plusieurs personnes, qui comptent beaucoup pour moi. Durant la PACES, Zineb, Kahina, Chahinez, Karine, Seham, je vous embrasse très fort les filles.

Seham, ma chérie, j'ai partagé avec toi ma vie à la fac et ma vie privée, on s'est soutenue mutuellement, on a travaillé ensemble, je suis très contente d'avoir fait ta connaissance. Je ne te remercierai jamais assez pour l'aide que tu m'as apportée, j'ai pu compter sur toi au moment le plus difficile, encore, un grand merci. Que Dieu te garde, ainsi que ta famille, je te souhaite que du bonheur, et j'espère qu'on restera toujours en contact.

Ma chère Zineb qui est devenue récemment maman d'un petit garçon, je sais que tu seras une très bonne mère, je suis fière de toi et de ton parcours, tu es une jeune femme courageuse et patiente.

Je remercie également Amel, Iman, Farida, Henitsoa, Camille, Laura, et Audrey Claire. Des personnes avec qui j'ai partagé les bons et les mauvais moments de notre quotidien d'étudiante à la faculté de pharmacie.

Merci Camille pour tes conseils, je t'ai tellement embêtée avec mes questions, merci aussi pour ton soutien. Tu m'as apporté une aide précieuse pendant l'élaboration de ma thèse.

Amel et Farida, mes petites protégées, je vous aime beaucoup, et je vous souhaite la plus belle réussite professionnelle possible.

Je tiens aussi à remercier l'équipe de la pharmacie où j'ai travaillé pour la première fois : Jordane, Martine, Louisa, Seqou, et madame Bensiman.

Je veux remercier, madame et monsieur Gard, pour tout ce qu'ils m'ont apporté, durant mon séjour à Meauza

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE	12
PREMIERE PARTIE : ETAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES SUR L'ENDOMETRIOSE	14
I. L'ENDOMETRIOSE	15
1. INTRODUCTION	15
2. DEFINITION	15
3. EPIDEMIOLOGIE	17
II. LA PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ENDOMETRIOSE : LES DIFFERENTES THEORIES PATHOGENIQUES.....	17
1. LA THEORIE DU REFLUX MENSTRUEL OU THEORIE DE L'IMPLANTATION	18
1.1 LES ARGUMENTS EN FAVEUR DE CETTE THEORIE	18
1.2 LES ETAPES NECESSAIRES AU DEVELOPPEMENT DES LESIONS	19
1.2.1 LA SURVIE DES CELLULES ENDOMETRIALES	19
1.2.2 L'ADHESION	19
1.2.3 L'INVASION.....	20
2. LA THEORIE DES METAPLASIES	20
2.1 METAPLASIE CŒLOMIQUE.....	20
2.2 METAPLASIES PAR INDUCTION.....	21
3. LA THEORIE DES RESIDUS EMBRYONNAIRES.....	22
4. LA THEORIE DES METASTASES BENIGNES.....	22
4.1 METASTASES PAR VOIE LYMPHATIQUE	23
4.2 METASTASES PAR VOIE HEMATOGENE	23
5. LA THEORIE DES CELLULES SOUCHES ENDOMETRIALES MEDULLAIRES	23
III. LES MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE L'ENDOMETRIOSE	24
1. LES DIFFERENTS FACTEURS FAVORISANT LE DEVELOPPEMENT DE L'ENDOMETRIOSE	24
1.1 LES FACTEURS INFLAMMATOIRES	24
1.2 LES FACTEURS HORMONAUX.....	26
1.3 LES FACTEURS OXYDATIFS	27
1.4 LES FACTEURS IMMUNITAIRES.....	27
1.5 LES FACTEURS PROANGIOGENIQUES.....	28
1.6 LES FACTEURS DE CROISSANCE	28
1.7 LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX	29
2. LES FACTEURS GENETIQUES ET L'ENDOMETRIOSE	29
2.1 ETUDES DE FAMILLE ET AGREGATION FAMILIALE.....	29
2.2 ETUDES DE POPULATION ET ETUDES DE Jumeaux.....	30
2.3 ETUDES DE LIAISON	31
IV. LES DIFFERENTES FORMES D'ENDOMETRIOSE	33
1. LES FORMES ANATOMOCLINIQUES DE L'ENDOMETRIOSE.....	34
1.1 L'ENDOMETRIOSE PERITONEALE SUPERFICIELLE	34
1.2 L'ENDOMETRIOSE OVARIENNE OU ENDOMETRIOME.....	35
1.3 L'ENDOMETRIOSE SOUS-PERITONEALE PROFONDE	36
2. L'ENDOMETRIOSE PROFONDE.....	36
2.1 LES LOCALISATIONS DE L'ENDOMETRIOSE PROFONDE	36
2.2 LA CLASSIFICATION DES LESIONS DE L'ENDOMETRIOSE PELVIENNE PROFONDE	38
3. L'ENDOMETRIOSE EXTRA-GENITALE	40
3.1 L'ENDOMETRIOSE PARIETALE	40
3.1.1 DEFINITION.....	40
3.1.2 DESCRIPTION DES LESIONS.....	41
3.1.3 LES DIFFERENTES LOCALISATIONS DE L'ENDOMETRIOSE PARIETALE	41
3.2 L'ENDOMETRIOSE APPENDICULAIRE	42
3.2.1 DEFINITION.....	42
3.2.2 DIAGNOSTIC.....	42
3.2.3 RECOMMANDATIONS.....	42
3.3 L'ENDOMETRIOSE PLEURALE OU PLEURO-PULMONAIRE.....	43
3.3.1 ENDOMETRIOSE PLEURALE.....	43
3.3.1.1 DEFINITION.....	43

3.3.1.2	DIAGNOSTIC.....	43
3.3.1.3	TRAITEMENT	44
3.3.2	ENDOMETRIOSE PULMONAIRE	44
3.3.2.1	DEFINITION.....	44
3.3.2.2	DIAGNOSTIC.....	44
3.3.2.3	TRAITEMENT	45
3.3.3	L'ENDOMETRIOSE DIAPHRAGMATIQUE	45
3.3.3.1	DEFINITION.....	45
3.3.3.2	DIAGNOSTIC.....	46
3.3.3.3	TRAITEMENT	46
	DEUXIEME PARTIE : DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE DE L'ENDOMETRIOSE.....	47
I.	DIAGNOSTIC DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'ENDOMETRIOSE.....	48
1.	LE DIAGNOSTIC DE L'ENDOMETRIOSE.....	48
1.1	LES FACTEURS DE RISQUE.....	48
1.2	EXAMENS CLINIQUES ET LES SIGNES EVOCATEURS DE L'ENDOMETRIOSE	49
1.2.1	LES SYMPTOMES EVOCATEURS DE L'ENDOMETRIOSE	49
1.2.2	L'HYPERSENSIBILITE ET L'ENDOMETRIOSE	50
2.	L'ENDOMETRIOSE AU QUOTIDIEN.....	51
2.1	L'ENDOMETRIOSE ET LE SYNDROME DOULOUREUX.....	51
2.1.1	QUESTIONNAIRE D'INVENTAIRE DES SYMPTOMES DOULOUREUX.....	51
2.1.2	ECHELLES COMPOSITES	52
2.1.3	ECHELLES DE MESURE DE LA SEVERITE.....	53
2.2	L'ENDOMETRIOSE ET LA QUALITE DE VIE.....	53
3.	LES SIGNES EVOCATEURS DE L'ENDOMETRIOSE A L'EXAMEN CLINIQUE	55
3.1	EXAMEN DU VAGIN AU SPECULUM.....	55
3.2	TOUCHER VAGINAL.....	55
3.3	LE CAS SPECIFIQUE D'ENDOMETRIOSE PELVIENNE PROFONDE	56
3.4	LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES OU PARACLINIQUES	57
3.4.1	LES EXAMENS DE PREMIERE INTENTION	57
3.4.2	LES EXAMENS DE DEUXIEME INTENTION.....	57
3.4.2.1	LES CRITERES DE QUALITE DE L'IRM PELVIENNE.....	58
3.4.2.2	LE DEROULEMENT DES EXAMENS	59
3.4.3	LES EXAMENS DE TROISIEME INTENTION.....	59
3.4.3.1	L'ECHOENDOSCOPIE RECTALE (EER)	59
3.4.3.2	ENDOMETRIOSE URINAIRE : ECHOGRAPHIE RENALE OU IRM.....	59
3.4.3.3	LA CYTOSCOPIE	60
3.4.4	LA COELIOSCOPIE DIAGNOSTIQUE EN CAS D'ENDOMETRIOSE.....	60
3.4.4.1	LE PRINCIPE DE LA COELIOSCOPIE	60
3.4.4.2	LA TECHNIQUE OPERATOIRE	60
3.4.4.3	LES INDICATIONS DE LA TECHNIQUE DANS L'ENDOMETRIOSE	61
3.4.4.4	L'EXPLORATION COELIOSCOPIQUE.....	62
3.4.4.5	LA CLASSIFICATION COELIOSCOPIQUE DE L'ENDOMETRIOSE.....	62
3.4.4.6	LES RECOMMANDATIONS LORS D'UNE COELIOSCOPIE DIAGNOSTIQUE	63
3.4.5	LA FERTILISCOPIE.....	64
II.	LES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX ET CHIRURGICAUX DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'ENDOMETRIOSE.....	65
1.	LES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX DANS L'ENDOMETRIOSE DOULOUREUSE.....	65
1.1	CONTRACEPTION PAR ESTROPROGESTATIFS	65
1.2	LES PROGESTATIFS	65
1.3	LES ANALOGUES DE GnRH OU GnRHA.....	68
1.4	TRAITEMENT HORMONAL DE L'ENDOMETRIOSE DOULOUREUSE CHEZ L'ADOLESCENTE	70
1.5	TRAITEMENTS ANTALGIQUES.....	71
1.6	TRAITEMENTS NON MEDICAMENTEUX.....	71
2.	LES TRAITEMENTS CHIRURGICAUX DE L'ENDOMETRIOSE.....	72
2.1	PRISE EN CHARGE DE L'ENDOMETRIOSE PELVIENNE MINIME A LEGERE.....	72
2.2	L'ENDOMETRIOME OVARIEN ET LES TECHNIQUES CHIRURGICALES	73
2.2.1	LA KYSTECTOMIE INTRA-PERITONEALE COELIOSCOPIQUE	73
2.2.2	LA PONCTION ECHOGUIDEE SIMPLE.....	73
2.2.3	LA SCLEROTHERAPIE A L'ETHANOL (EST).....	74

2.2.4	LA TECHNIQUE DESTRUCTIVE PAR COAGULATION BIPOLAIRE	75
2.2.5	LA TECHNIQUE DE VAPORISATION (LASER ET PLASMA)	75
2.3	ENDOMETRIOSE PELVIENNE PROFONDE.....	75
2.3.1	L'ENDOMETRIOSE PELVIENNE PROFONDE VESICALE	76
2.3.2	L'ENDOMETRIOSE PROFONDE DES URETERES	76
2.3.3	L'ENDOMETRIOSE PROFONDE AVEC ATTEINTE DIGESTIVE.....	77
2.3.3.1	ATTEINTE COLORECTALE.....	78
2.3.3.2	LES RISQUES DE LA RESECTION SEGMENTAIRE	79
2.3.4	L'HYSTERECTOMIE CONSERVATRICE OU AVEC ANNEXECTOMIE BILATERALE.....	79
2.3.5	L'ENDOMETRIOSE EXTRA-PELVIENNE : PARIETALE, DIAPHRAGMATIQUE, THORACIQUE.....	80
2.3.6	L'ENDOMETRIOSE DES RACINES NERVEUSES ET DU NERF SCIATIQUE	80
3.	TRAITEMENTS HORMONAUX ET CHIRURGICAUX.....	80
3.1	TRAITEMENTS HORMONAUX AVANT LA CHIRURGIE	80
3.2	TRAITEMENTS HORMONAUX APRES LA CHIRURGIE.....	81
	TROISIEME PARTIE : COMPLICATIONS DE L'ENDOMETRIOSE	82
I.	INFERTILITE CHEZ LES FEMMES ENDOMETRIOSIQUES.....	83
1.	UNE APPROCHE EPIDEMIOLOGIQUE.....	83
2.	LA CHIRURGIE DE L'ENDOMETRIOSE DANS LE CADRE D'UNE INFERTILITE	84
3.	PRISE EN CHARGE DE L'INFERTILITE	85
II.	LE RISQUE CANCEREUX CHEZ LES FEMMES ATTEINTES D'ENDOMETRIOSE	85
1.	LE RISQUE ONCOLOGIQUE DANS L'ENDOMETRIOSE.....	85
2.	DES PREUVES EPIDEMIOLOGIQUES	86
3.	DES PREUVES HISTOPATHOLOGIQUES ET MOLECULAIRES	87
4.	LES MARQUEURS MOLECULAIRES	87
5.	UNE APPROCHE CLINIQUE	90
6.	UNE APPROCHE CHIRURGICALE	90
	CONCLUSION.....	92
	BIBLIOGRAPHIE	93
	ANNEXES.....	94

INTRODUCTION GENERALE

L'endométriose est une maladie gynécologique qui était, depuis quelques années, méconnue du grand public. Par le biais des associations et le témoignage de plusieurs personnalités touchées par la maladie, l'endométriose est désormais présente sur tous les médias.

Cette maladie touche une femme sur 10 en France, souvent mal diagnostiquée ce qui retarde la prise en charge, et laisse de nombreuses jeunes filles et femmes en souffrance permanente. L'endométriose a des conséquences sur la qualité de vie des patientes, qui doivent subir la maladie dans leur quotidien. L'endométriose ne touche pas toutes les femmes de la même façon. Certaines peuvent être touchées sans forcément manifester de symptômes, il s'agit dans ces cas-là d'endométrioses asymptomatiques. Celles-ci ne nécessitent pas une prise en charge. Cependant, l'endométriose symptomatique peut être légère, où les symptômes sont d'intensité faible, calmés avec ou sans prise d'antalgiques, comme elle peut être, beaucoup plus intense et handicapante. L'endométriose symptomatique avec un retentissement fonctionnel ou entraînant une altération du fonctionnement d'un organe, est la seule forme qui peut être prise en charge. Cette symptomatologie se manifeste par des douleurs cataméniales, les dysménorrhées. L'intensité des douleurs peut varier, d'une femme à une autre et selon la profondeur de l'endométriose. D'autres symptômes peuvent être ressentis, tels que les troubles digestifs, urinaires, les douleurs lors des rapports (dyspareunie). L'endométriose peut aussi être un facteur d'infertilité.

Devant un cas de patiente présentant des douleurs pelviennes chroniques ou suspicion d'endométriose, un examen gynécologique orienté est recommandé. Le diagnostic peut être affirmé par un examen de première intention : l'échographie endovaginale.

L'origine de la pathologie n'est pas encore bien connue, mais plusieurs théories et hypothèses ont été admises, toutes convergent vers une origine multifactorielle.

L'endométriose est une pathologie qui se développe sous l'effet de plusieurs facteurs différents, tels que, les facteurs hormonaux, inflammatoires, immunitaires, oxydatifs, génétiques et environnementaux. L'apparition des premières règles de

manière précoce, des menstruations abondantes, ou avoir des cycles courts, favorise le développement de l'endométriose.

Les traitements prescrits pour lutter contre la symptomatologie de la maladie sont les COP (contraception orale estroprogestative), les progestatifs, ainsi que des anti-inflammatoires. Plusieurs facteurs sont pris en compte lors du choix du traitement, comme le désir de grossesse, la nécessité ou pas d'une intervention chirurgicale.

Ce travail a pour objectif de présenter la maladie de l'endométriose dans tous ces aspects et d'apporter des explications sur son origine, ses retentissements sur les patientes, sur le diagnostic et les modalités de la prise en charge, selon les connaissances actuelles. Une fiche d'information sera présentée aux pharmaciens d'officine pour qu'ils puissent avoir une base pour pouvoir mieux accompagner leurs patientes dans la lutte contre la maladie.

**PREMIERE PARTIE : ETAT DES LIEUX DES
CONNAISSANCES SUR L'ENDOMETRIOSE**

I. L'ENDOMETRIOSE

1. INTRODUCTION

L'endométriose est une maladie chronique et gynécologique. Selon l'ICD-11 "*International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics*", elle est classée dans la catégorie des maladies de l'appareil génital féminin et appartient à la sous-catégorie des troubles non inflammatoires du tractus génital féminin. Elle se définit selon l'ICD-11 comme une condition où l'utérus est idiopathique. L'endométriose est caractérisée par une croissance ectopique et une fonction du tissu endométrial à l'extérieur de la cavité utérine. Elle peut avoir pour origine le tissu vestigial restant du canal Wolffien ou Mullérien, ou des fragments d'endomètre reflusés vers l'arrière dans la cavité péritonéale pendant les menstruations.

L'endométriose peut provoquer des dysménorrhées, des dyspareunies, des douleurs pelviennes non menstruelles, une infertilité, une altération des règles ou elle peut être complètement asymptomatique. La confirmation de l'endométriose se fait par laparoscopie et par l'identification histologique des fragments ectopiques.

C'est une maladie qui touche de plus en plus de personnes, pourtant, elle a été longtemps enfouie. Cependant, depuis quelques années, les patientes touchées par cette maladie lèvent le voile et en parlent.

L'endométriose est souvent diagnostiquée tardivement, et selon la gravité des lésions, le traitement médicamenteux est parfois inefficace. En effet, l'approfondissement de nos connaissances actuelles, en matière de diagnostic, de compréhension de la maladie et de ses conséquences est nécessaire afin de mieux accompagner les patientes dans leurs guérisons, vers une meilleure qualité de vie. L'endométriose est aussi un enjeu de santé publique avec des coûts individuels et sociaux importants.

2. DEFINITION

L'année 1690 marque l'apogée des premiers écrits ayant suggéré l'endométriose. En 1860, Rokitansky donne la première description histologique. Mais il faut attendre 1921, pour que Sampson donne une appellation et une définition à cette maladie. [1]

L'endométriose se définit par la présence de tissus endométriaux comportant à la fois des glandes et du stroma en dehors de la cavité utérine [2]. L'endométriose touche environ 10% des femmes en âge de procréer.

La physiopathologie de l'endométriose n'est pas encore complètement élucidée, mais plusieurs théories ont été proposées depuis le début des études. Toutefois, les articles évoquent une origine multifactorielle. L'endométriose est « hormonodépendante, plus précisément estrogénodépendante » [1]. Elle se caractérise par un état d'inflammation chronique responsable des douleurs décrites comme insupportables. Le diagnostic d'endométriose est défini lorsqu'il y a des douleurs et/ou une infertilité. L'endométriose asymptomatique ne nécessite pas une prise en charge.

Les lésions de l'endométriose sont souvent de localisation pelvienne, mais d'autres lésions peuvent se trouver au niveau du rectum, de la vessie, et plus rarement au niveau du péricarde, la plèvre ou le cerveau [1].

L'endométriose pelvienne se caractérise par deux types de lésions, interne et externe. L'endométriose interne : est inter-myométriale ou adénomyose, elle est souvent asymptomatique. L'endométriose externe est décrite par trois formes :

- « L'endométriose péritonéale superficielle » [3] ou « endométriose pelvienne superficielle (EPS) » [1] ;
- « L'endométriose ovarienne (endométriome) » [1] ou « le kyste endométriosique de l'ovaire » [3]
- « L'endométriose sous péritonéale profonde ou endométriose pelvienne profonde (EPP) » [1].

L'aspect macroscopique des lésions est souvent évocateur, mais un examen histologique est important pour confirmer le diagnostic. Une histologie négative n'exclut pas la maladie. En effet, « les jeunes lésions sont d'abord rouges, vésiculaires et actives. Ensuite les lésions s'infiltrant et deviennent noires. Le dernier stade évolutif de l'endométriose se présente sous forme de lésions blanches, fibreuses et cicatricielles ». [1]

La grande étude prospective de constatations chirurgicales de Koninckx PR. [4] a retrouvé que les lésions rouges sont majoritairement présentes chez les patientes jeunes de 20-25 ans, et que les plaques blanches témoignent des lésions cicatricielles, chez les patientes plus âgées de 41-45 ans [1].

« Les lésions de l'endométriose peuvent stagner, évoluer ou régresser. Aucune indication à ce jour, ne permet de traiter l'endométriose asymptomatique quel que soit le stade. Une association entre l'endométriose et le cancer de l'ovaire existe, mais le risque de transformation maligne de l'endométriose reste controversé. Il n'existe pas, de recommandation pour une prévention ou une surveillance particulière en raison du risque tumoral chez la femme porteuse d'une endométriose » [3]

3. EPIDEMIOLOGIE

« L'incidence de l'endométriose est à 10-15% dans la population générale féminine ». [1] Or, l'estimation de la prévalence et de l'incidence de la maladie reste difficile à évaluer de manière précise dans la population générale, car les estimations sont souvent faites au sein de la population de femmes hospitalisées. [5]

Les études de Guo s-w et al. [6] apportent, que « la prévalence de l'endométriose chez les patientes présentant des algies pelviennes chroniques varie de 2% à 74% », or « la prévalence exacte de l'endométriose chez cette population de patientes serait supérieure à 33% ». [5] L'incidence de l'endométriose chez les femmes infertiles est de 30 à 50% [1].

L'endométriose est plus fréquente chez les femmes en âge de procréer, mais pouvant apparaître dès la puberté. En effet, « l'endométriose serait présente chez 45% des adolescentes souffrant de douleurs pelviennes chroniques acycliques, et chez 70% des adolescentes avec des dysménorrhées rebelles aux traitements médicamenteux (antalgique, anti-inflammatoire non stéroïdien et/ou contraception estroprogestative discontinuée) » [1].

II. LA PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ENDOMETRIOSE : LES DIFFERENTES THEORIES PATHOGENIQUES

La physiopathologie de l'endométriose n'est pas complètement percée. Depuis le début des recherches, plusieurs théories viennent expliquer le développement de l'endométriose, « ces théories s'affrontent et se complètent tout à la fois. Puisque, l'endométriose ne semble pas être une unique maladie, les différentes formes de l'endométriose et les lésions extra-pelviennes seraient des maladies différentes avec chacune une physiopathologie propre. » [1]

1. LA THEORIE DU REFLUX MENSTRUEL OU THEORIE DE L'IMPLANTATION

En 1920, Sampson a mis en place la théorie du reflux, qui est aujourd'hui admise. [1][7]
« Cette théorie est basée, sur le reflux rétrograde des menstruations vers les trompes et le péritoine ». [1] donc « les lésions endométriosiques résultent de la régurgitation par les trompes de Fallope de tissus endométriaux présents dans les menstruations. » [7]
« Les cellules endométriales, vont se disséminer, puis s'implanter dans la cavité abdominopelvienne ». [7]
« Ce phénomène est un processus courant, constaté en laparoscopie chez 90% des patientes ayant une perméabilité tubaire normale ». [1] en effet, la majeure partie des femmes présentent un reflux tubaire (76%), et ne développe pas systématiquement une endométriose. Cette théorie ne permet pas à elle seule d'expliquer la physiopathologie. Seulement 54% des patientes avec un reflux tubaire menstruel développeraient une endométriose ». [7]

1.1 LES ARGUMENTS EN FAVEUR DE CETTE THEORIE

Cette théorie est un mécanisme pathogénique qui a pu expliquer la distribution anatomique des lésions d'endométriose dans la cavité abdominopelvienne (zones déclives et hémipelvis gauche). Une atteinte asymétrique prédominant à gauche, serait secondaire à la position du côlon sigmoïde, qui crée un obstacle à la circulation du flux péritonéal, ce qui empêche l'évacuation des cellules endométriales refluentes. [1]

« La prédominance en partie déclive s'explique, par l'accumulation des saignements menstruels rétrograde, sous l'influence de la gravité » [1]. Certains auteurs pensent que l'endométriose serait un peu plus fréquente chez les femmes ayant un utérus rétroversé. [1] « Les femmes présentant une malformation cervico-utérine semblent plus à risque de développer des lésions d'endométriose. » [1] « Les cellules endométriales (stromales et épithéliales) encore vivantes et ayant refluent, peuvent disséminer dans la cavité abdominopelvienne. Les fragments d'endomètre se fixent dans le péritoine en trois phases immuables : survie des cellules endométriales refluentes, adhésion à la surface péritonéale, puis invasion du mésothélium. » [1]

1.2 LES ETAPES NECESSAIRES AU DEVELOPPEMENT DES LESIONS

1.2.1 LA SURVIE DES CELLULES ENDOMETRIALES

Il existe de nombreux mécanismes pouvant expliquer la grande survie des cellules endométriales, qui ont été refluees en dehors de la cavité utérine, chez les patientes endométriosiques [1] :

- « Une augmentation de la prolifération des cellules endométriales » [1]
- « Une diminution des phénomènes d'apoptose des cellules endométriales en fin de cycle, secondaire à l'augmentation de l'expression endométriale du gène anti-apoptotique Bcl-2 » [1]
- « Une augmentation de la fréquence des mutations génomiques activatrices dans les cellules endométriales eutopiques des femmes endométriosiques, et ces altérations procurent un avantage de survie (PI3K/AKT, PTEN) » [1] cette voie de signalisation est impliquée dans le processus intracellulaire de survie et de prolifération, la voie mTOR.

1.2.2 L'ADHESION

« Il existerait une prédisposition acquise ou héréditaire du péritoine à l'adhésion et à l'invasion trans-mésothéliale des cellules endométriales refluees ». [1] En temps normal, un mésothélium intact est une barrière protectrice contre l'adhésion du tissu endométrial reflué. Or, les études in vitro de Koks CA et al. [8] ont montré, que les fragments d'endomètres adhéraient au péritoine seulement sur des localisations où la membrane basale et/ou la matrice extracellulaire (MEC) étaient endommagées. [1]

Ils ont constaté, que « le reflux rétrograde menstruel aurait cet effet néfaste en fragilisant le mésothélium, et serait responsable des lésions locales qui permettraient l'implantation de cellules endométriales. Les facteurs exacts impliqués dans le dommage mésothélial ne sont pas encore connus, mais pourraient impliquer Nectin-4 ». [1]

1.2.3 L'INVASION

Dans la phase d'invasion, il y a une surexpression des métalloprotéases (MMP), favorisant ce phénomène. « Les MMP sont responsables de la dégradation des composants de la MEC et du remodelage du tissu endométrial. » [1]

« La régulation des MMP et de leurs inhibiteurs (inhibiteurs tissulaires des métalloprotéases [TIMP]), se font par l'intermédiaire de cytokines (*Tumor Necrosis Factor alpha* [TNF- α]), facteurs de croissance et hormones stéroïdiennes. La balance entre MMP et TIMP est très importante pour le renouvellement cellulaire. » [1]

Lors de la phase lutéale, l'expression des MMP est normalement inhibée, sous l'influence de la progestérone. « Cependant, il existe une résistance à la progestérone chez les femmes endométriosiques, ce qui est responsable de l'altération de la cyclicité de l'expression des MMP (MMP-3, MMP-7, MMP-11). » [1]

« Au niveau des implants ectopiques d'endométriose ou de l'endomètre eutopique, l'expression de MMP-1 et MMP-9 serait augmentée et celle de TIMP-3 serait diminuée. La diminution des TIMP, a été aussi observée dans le liquide péritonéal des femmes endométriosiques. » [1]

CIC-3 (chloride channel-3) serait impliqué dans le processus d'invasion des cellules stromales endométriales refluentes, en régulant l'expression de MMP-9. » [1]

Il est important de noter, que même « si la majorité des femmes présentent une régurgitation rétrograde de sang menstruel, seules 10 à 15% d'entre elles développent une endométriose. » [1] Donc, d'autres facteurs locaux peuvent favoriser le développement de la pathologie.

« La théorie du reflux, ne permet pas d'expliquer les atteintes extra-péritonéales rencontrées dans l'endométriose. » [1]

2. LA THEORIE DES METAPLASIES

« La métaplasie est le processus de transformation d'un tissu différencié en un autre tissu différencié qui se retrouve alors, dans une situation ectopique. » [1]

2.1 METAPLASIE CŒLOMIQUE

« Le concept de métaplasie cœlomique a été introduit par Iwanoff en 1898 et Meyer en 1919 » [1]

« Cette théorie confère à l'épithélium de la cavité cœlomique le potentiel de se transformer en tissu endométrial. » [1] Cette hypothèse est basée sur l'observation, les canaux müllériens, le péritoine pelvien et l'épithélium germinifère ovarien, dérivent tous du même épithélium indifférencié (paroi des cœlomes embryonnaires). » [1]

Le péritoine contient des cellules indifférenciées (ou des cellules différenciées mais ayant conservé une capacité de dédifférenciation) capables de se différencier en cellules endométriales.[1] « Tous les tissus provenant de l'épithélium cœlomique auraient la capacité de se transformer en tissu de la lignée müllérienne ». [9]

« Le principal argument clinique en faveur de cette théorie, est l'existence de localisations atypiques telles que les lésions endométriosiques au niveau de la prostate ou de la paroi abdominale chez des hommes sous hormonothérapie au long cours pour néoplasie prostatique ». [9] Ainsi, cela explique, « la présence de lésions endométriosiques chez des femmes ayant une absence d'endomètre fonctionnel ou ayant un syndrome de Rokitansky-Kuster-Hauser, un syndrome de Turner ou une dysgénése gonadique. L'ensemble de ces localisations atypiques est très rare. » [9]

2.2 METAPLASIES PAR INDUCTION

« Cette théorie a été proposée par Levander et Normann en 1955. Il s'agit d'une extension de la théorie des métaplasies cœlomiques, où la transformation métaphasique des cellules péritonéales serait initiée par l'endomètre eutopique, qui sécréterait des facteurs endogènes (biochimiques, immunologiques, inflammatoires, hormonaux). » [1]

En effet, « le phénomène d'induction est connu en embryologie, c'est la transformation d'un tissu sous l'influence d'un tissu adjacent. Cette théorie est fondée sur des constatations expérimentales, la réimplantation sous-cutanée de fragments d'utérus provenant de lapines gestantes entraîne au niveau du site de réimplantation une réaction type endométrioïde associée à une dégénérescence des implants. Les tissus endométriaux en se dégradant, libèreraient un facteur biochimique endogène induisant, la différenciation de cellules indifférenciées du mésothélium en tissu endométrioïde. Ces lésions sont secondaires à la diffusion d'une substance capable de stimuler ou d'induire une différenciation de type épithélial au niveau du tissu d'implantation (épithélium cœlomique) ». [9]

« Des facteurs biochimiques endogènes libérés par les cellules endométriales, issues du reflux menstruel pourraient stimuler, la différenciation des cellules péritonéales indifférenciées (mésenchyme) vers un tissu endométriosique (métaplasie endométrioïde). La nature de substances sécrétées par les cellules d'endomètre reste à déterminer. La viabilité du tissu endométrial ne serait pas un facteur déterminant dans l'apparition d'endométriose ». [9]

3. LA THEORIE DES RESIDUS EMBRYONNAIRES

Von Recklinghausen et Russel ont développé la théorie des résidus embryonnaires, respectivement en 1895 et en 1899. « Cette théorie suggère que les cellules embryonnaires d'origine mésonéphrotique (Von Recklinghausen) ou müllerienne (Russel) migreraient, sous l'influence de certains stimuli (notamment l'estrogène sécrété à la puberté). » [1]

Par cette théorie, certaines lésions d'endométriose ont pu être expliquées : de la cloison recto-vaginale, les cas d'endométriose masculine et l'association fréquente entre l'endométriose et les anomalies mülleriennes.

En 2012, l'étude de Signorile PG et al. [10] a appuyé ce concept en démontrant qu'il existait du tissu endométrial ectopique sur les trajets des canaux müllériens chez 10% des fœtus étudiés. [1]

4. LA THEORIE DES METASTASES BENIGNES

Cette théorie est basée sur la dissémination par voie lymphatique et/ou hémotogène de cellules endométriales, et elle explique les lésions extra-péritonéales d'endométriose. [1] En effet, « il existe au sein du myomètre, le long des vaisseaux lymphatiques et vasculaires, une extension du tissu endométrial. Des lésions endométriosiques ont été observées au sein des vaisseaux lymphatiques du myomètre et des trompes, mais aussi des ganglions lymphatiques inguinaux et pelviens. » [9]

Cette voie peut expliquer « les rares localisations endométriosiques à distance du pelvis : iliaques, rénales, cutanées, cérébrales, axillaires... des cas d'atteintes cutanées, ombilicales associées à des atteintes lymphatiques sont rapportées. » [9]

4.1 METASTASES PAR VOIE LYMPHATIQUE

C'est Halban, en 1924, qui a introduit cette théorie, elle se base sur la constatation d'une communication lymphatique entre les organes du pelvis. À la suite de ces observations, des fragments d'endométriose ont été retrouvés dans des ganglions lymphatiques.

Cette théorie explique les atteintes de l'ombilic, espace rétro-péritonéal, racines de membres inférieurs, vagin, col utérin, et aussi, des atteintes plus éloignées du pelvis, grâce au fait que « les vaisseaux lymphatiques pelviens se drainent dans le canal thoracique qui lui-même se jette dans la veine sous-clavière gauche (la lymphe et son contenu rejoignent alors la circulation sanguine). » [1]

4.2 METASTASES PAR VOIE HEMATOGENE

La présence du tissu endométrial dans les veines utérines, constatée par Sampson en 1927, pourrait expliquer les cas d'endométriose de localisation lointaine (osseuses, cérébrales, pulmonaire...). [1]

« Une atteinte concomitante lymphatique et veineuse est réelle, mais inconstante, et s'expliquerait par la proximité anatomique des deux réseaux. Les atteintes pulmonaires pourraient résulter d'une dissémination hémotogène. La répartition des lésions endométriosiques pulmonaires est prédominante au niveau des bases pulmonaires là où la perfusion est maximale. » [9]

5. LA THEORIE DES CELLULES SOUCHES ENDOMETRIALES MEDULLAIRES

Les cellules-souches (progénitrices) extra-utérines, ayant pour origine la moelle osseuse, et ayant la capacité de se différencier en tissu endométrial semblent être impliquées dans le développement de l'endométriose. « Les lignées cellulaires concernées seraient les cellules-souches mésenchymateuses et endométriales ». [1]

Cette théorie suggère une origine non endométriale de certaines formes d'endométriose et s'appuie sur des preuves cliniques d'endométriose chez des femmes qui n'ont pas d'endomètre (syndrome de Mayer-Rokitsansky-Kuster-Hauser) ou chez les hommes. ». [1]

III. LES MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE L'ENDOMETRIOSE

L'endométriose est une maladie dont la physiopathologie demeure énigmatique. C'est une maladie multifactorielle, influencée par l'effet combiné de facteurs génétiques et environnementaux. « Peu de facteurs génétiques ont été mis en évidence, cependant, l'endométriose reste une pathologie hormonodépendante, dont les rôles de l'inflammation locale, de l'hyperestrogénie et de la résistance à la progestérone dans la physiopathologie, ont été clairement démontrés par les études d'expression pangénomiques. » [11]

Ces facteurs non spécifiques qui interviennent de manière locale, et qui participent au développement des lésions endométriosiques ont été admis. [1]

1. LES DIFFERENTS FACTEURS FAVORISANT LE DEVELOPPEMENT DE L'ENDOMETRIOSE

1.1 LES FACTEURS INFLAMMATOIRES

Lors de la formation des implants endométriosiques, ils sécrètent des molécules pro-inflammatoires qui auto-entretiennent et participent à faire durer les lésions.[1]

« Le liquide péritonéal des patientes endométriosiques est riche en macrophages activés, facteurs de croissance, facteurs angiogéniques et présente une perturbation du profil chémokines / cytokines ». [1]

Au niveau des cellules endométriales, une augmentation des cytokines (notamment interleukines-1 [IL-1], IL-6, IL-8), et une diminution du taux de TNF- α eu été mis en évidence.

« TNF- α est augmenté dans le liquide péritonéal et serait corrélé aux stades évolutifs de l'endométriose ». [1] TNF- α est une cytokine de l'inflammation, produite par les macrophages et les monocytes. « TNF- α est une molécule très importante dans le développement de l'endométriose, puisqu'elle induit *in vitro*, la prolifération des cellules endométriales, favorise l'adhésion et l'invasion de ces cellules au niveau du

mésothélium (via les métalloprotéases matricielles), et stimule l'angiogenèse locale (via IL-8) ». [1]

D'autres facteurs sont impliqués, comme la prostaglandine. En effet, il y a une hyperactivation des macrophages péritonéaux, qui sécrètent plus de prostaglandine et des cyclo-oxygénase 2 (COX2), mais leur capacité de phagocytose est abaissée. [1]

Le facteur inhibiteur de la migration des macrophages (MIF) serait augmenté. « Le MIF est l'une des principales molécules bioactives impliquées dans la prolifération des cellules endométriales (différenciation, remodelage, angiogenèse, cicatrisation). L'expression endométriale de MIF chez les femmes endométriosiques serait d'autant plus importante chez les femmes infertiles et symptomatiques, et serait corrélée à l'extension de la maladie ». [1] Des recherches proposent d'utiliser les MIF comme marqueur évolutif de la maladie endométriosique.

Certaines isoformes des MAP-kinases ont un rôle important dans les mécanismes intracellulaires, et la transduction du signal lors des processus inflammatoires, au niveau des lésions d'endométriose. « Dans l'avenir, l'utilisation d'inhibiteurs sélectifs de ces isoformes des MAP-kinases pourrait faire l'objet d'un intérêt thérapeutique, théorique dans la prise en charge de la maladie ». [1]

Une identification d'une protéine (Endo-1), uniquement présente dans le liquide péritonéal des patientes endométriosiques, a été mise en évidence grâce à une approche protéomique. [1]

« Endo-1 est similaire à l'haptoglobine et se lie aux macrophages pour diminuer leur activité de phagocytose et augmenter la production d'IL-6 ». [1]

IL-6 a pour fonction la régulation du taux d'Endo-1 et de stimuler l'expression de l'aromatase, ce qui fera augmenter les concentrations en estradiol (E2).

Le microenvironnement péritonéal des patientes endométriosiques est enrichi en prostaglandines qui ont un rôle-clé dans l'infertilité et la symptomatologie douloureuse de la maladie. « La synthèse des prostaglandines (PG) par les macrophages serait stimulée par le TNF- α et IL-1 (notamment PGF2 α et PGE2) » [1]

« La PGE2 aura un effet sur l'activation de la protéine StAR (*steroidogenic acute regulatory protein*) et de l'aromatase, et stimulerait la synthèse d'E2.

L'E2 stimulerait à son tour, la synthèse de prostaglandines, ce qui donne un rétrocontrôle positif. L'up-régulation de PGE2 serait à l'origine d'un mécanisme d'autoentretien permettant une augmentation de la biodisponibilité locale d'E2. » [1]

1.2 LES FACTEURS HORMONAUX

L'endométriose est une maladie estrogénodépendante. Il est admis que les poussées inflammatoires des lésions d'endométriose sont fortement liées aux fluctuations hormonales cycliques d'estradiol (et de progestérone). [1]

Cette approche « explique l'efficacité des traitements hormonaux antigonadotropes (contraception estroprogestative en continu, analogues de la *gonadotropin releasing hormon* [GnRH], macroprogestatifs) qui vont lisser ces fluctuations hormonales, même si certains contiennent des estrogènes exogènes (contraception estroprogestative en continu, *add-back therapy* en association aux analogues de la GnRH) ». [1]

Il existe une autre approche thérapeutique qui cherche à atrophier les cellules endométriales ectopiques grâce à l'utilisation de progestatifs. Ceux-ci inhibent la synthèse des récepteurs aux estrogènes et donc ils empêchent la croissance endométriale estrogénodépendante. C'est le mécanisme d'action de certains traitements antigonadotropes (macroprogestatifs, contraceptifs estrogestatifs en continu, analogues de la GnRH sans ou avec *add-back therapy*).

« Les systèmes intra-utérins au lévonorgestrel ou l'utilisation de diénogest en continu (2 mg/j) ne sont pas des thérapeutiques antigonadotropes (le diénogest est seulement anti-ovulatoire car il inhibe le pic ovulatoire de *Luteinizing hormone* (LH), mais ils sont capables d'atrophier les cellules endométriales eutopiques et ectopiques, et donc de prévenir les poussées inflammatoires d'endométriose ». [1]

Au niveau des implants endométriosiques, il a été prouvé une surproduction d'E2. Cela est dû à l'expression de l'aromatase (enzyme permettant la conversion des androgènes en estrogènes) qui est augmentée au niveau des lésions endométriosiques, notamment dans les endométriomes et dans l'endomètre eutopique des femmes atteintes, pourtant, le tissu endométrial normal n'exprime pas cette enzyme. Il a été constaté que « la 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (17 β -HSD) de type 2 est déficiente dans le tissu endométriosique et ne peut donc pas inactiver l'E2 en E1 (estrone) ». [1]

« Les lésions d'endométriose présentent une perturbation du ratio entre les récepteurs aux estrogènes α (ER α) et β (ER β), par rapport aux cellules endométriales eutopiques. ». [1]

ER β a normalement un rôle antiprolifératif en inhibant ER α , pourtant son expression est paradoxalement augmentée dans les lésions endométriosiques. C'est en modulant ses

fonctions et en accentuant les mécanismes inflammatoires et anti-apoptotiques que ERβ participe au développement de l'endométriose. [1]

Un phénomène de résistance à la progestérone a été observé au sein des cellules endométriales ectopiques et eutopiques des patientes endométriosiques. « Il existe une dysrégulation génique de l'expression des deux isoformes du récepteur à la progestérone, avec une disparition de l'expression des isoformes B (activateurs) et une expression constante des isoformes A (inhibiteur des isoformes B). » [1]

Cette perte de régulation cyclique serait responsable d'une transition inachevée de l'endomètre prolifératif en endomètre sécrétoire lors de la phase lutéale, et mettrait en évidence le phénomène de résistance à la progestérone, avec par conséquent, une hyperexpression de MMP et absence de régulation sur l'E2. [1]

En conclusion : dans la physiopathologie de l'endométriose, une interaction et une interdépendance des facteurs inflammatoires (prostaglandines, TNF-α, Interleukines) et hormonaux (E2, progestérone) ont été constaté.

1.3 LES FACTEURS OXYDATIFS

Chez les patientes atteintes d'endométriose, il y a une augmentation des phénomènes oxydatifs. Ces facteurs oxydatifs stimulent la croissance des cellules endométriales.

Une diminution des systèmes antioxydants (diminution des taux de vitamine E), mais aussi une augmentation de la production des dérivés actifs de l'oxygène (augmentation de radicaux libres par les macrophages, augmentation des *Low Density Lipoprotein* [LDL] oxydés) ont été mis en évidence. [1]

1.4 LES FACTEURS IMMUNITAIRES

L'endométriose semble être favorisée par un échappement à la clairance auto-immune et par un défaut de surveillance immunitaire adéquate. [1]

Dans le liquide péritonéal des femmes endométriosiques, l'activité des lymphocytes *Natural Killer* (NK) qui permettent la reconnaissance et la lyse des cellules délétères est abaissée. [1] « Les cellules endométriosiques ont la capacité de up-réguler la sécrétion de l'antigène circulant *Intercellular Adhesion Molecule 1* ([ICAM1] qui perturbe la reconnaissance par les cellules immunitaires), de *Trasforming Growth Factor bêta* [TGF-β], de PGE (qui inhibe les fonctions lymphocytaires) et l'expression du ligand FAS (qui stimule l'apoptose des cellules immunitaires) ».

Il existerait certains polymorphismes génétiques de ICM1 (G241R et K469E) qui sont plus à risque d'endométriose. [1]

Devant les anomalies fonctionnelles des lymphocytes et les concentrations élevées d'immunoglobulines A (IgA), IgM et IgG, certains auteurs parlent d'hypothèse auto-immune à l'endométriose. Ce qui a permis la mise en évidence des anticorps anti-endomètre chez les femmes endométriosiques.

Une fréquence des maladies auto-immunes plus élevée chez les femmes endométriosiques comme le lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde, Gougerot-Sjögren, thyroïdite auto-immune, de la fibromyalgie et des maladies allergiques atopiques (asthme, eczéma) a été démontré dans les études américaines de Sinaii N. [12] et de Casetra D, et al [1][13]

1.5 LES FACTEURS PROANGIOGENIQUES

La néovascularisation est fortement développée dans l'endométriose, et occupe un rôle important dans l'installation et la progression des lésions. Effectivement, dans le liquide péritonéal des patientes endométriosiques, les facteurs proangiogéniques tels que TNF- α , IL-8 et VEGF sont augmentés.

« In vitro, la synthèse de *vascular endothelial growth factor* (VEGF) serait stimulée par l'E2, l'hypoxie, IL-1 β , TGF- β , *epidermal growth factor* (EGF), et PGE2. Les taux de VEGF et IL-8 seraient corrélés à la sévérité de la maladie. » [1]

En plus de l'angiogenèse, de nouvelles études Ribatti D. [14] et Ashara T. [15] ont montré que de nouveaux vaisseaux sanguins peuvent se développer à partir de cellules endométriales progénitrices incorporées au site de néovascularisation.[1]

1.6 LES FACTEURS DE CROISSANCE

Les facteurs de croissance jouent un rôle important dans le développement de l'endométriose. Ils stimulent la prolifération et la différenciation du tissu endométrial ectopique (rôle mitogène et proangiogénique). De nombreux facteurs de croissance sont augmentés dans l'endomètre ectopique et eutopique des patientes endométriosiques : *hepatocyte growth factor* (HGF), *epidermal growth factor* (EGF), *platelet-derived growth factor* (PDGF), et *basic fibroblast growth factor* (bFGF), en revanche, l'inhibiteur du bFGF (FGF-AS) serait diminué dans l'endomètre eutopique des patientes endométriosiques.

Les mécanismes par lesquels ces facteurs de croissance peuvent avoir une action locale paracrine qui pourrait favoriser le développement des lésions d'endométriose sont désormais de mieux en mieux compris.

« EGF pourrait de son côté amplifier l'action locale des E2 et serait donc, impliqué dans l'estrogénodépendance de la pathologie. Le PDGF jouerait quant à lui un rôle dans l'angiogenèse des endométriomes ovariens ».[1]

1.7 LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

La dioxine était fortement suspectée après l'étude de Koninckx PR. [16] réalisée en Belgique, pays « où le taux de pollution à la dioxine est le plus important au monde, et où la fréquence de l'endométriose est l'une des plus élevées ». [1]

« L'exposition in utéro au distilbène, au bisphénol A et aux E2 (de synthèse ou dérivés du soja) favoriserait le développement de l'endométriose ». [1]

Malgré l'existence de plusieurs études ayant rapporté un lien épidémiologique entre certains agents environnementaux et la présence d'endométriose, aucun lien de causalité dans le développement de la maladie n'a été prouvé. [1]

2. LES FACTEURS GENETIQUES ET L'ENDOMETRIOSE

La prise de connaissance des facteurs génétiques impliqués dans le développement de l'endométriose permettra de mieux connaître la maladie et d'améliorer la pratique clinique quotidienne. « La possibilité de diagnostiquer la maladie de façon non invasive (simple prise de sang) et d'identifier précocement les patientes les plus à risque d'endométriose sévère, permettrait à terme une prise en charge individualisée ». [11]

L'existence d'une prédisposition génétique a été mise en place à la suite de nombreuses observations d'un excès de cas d'une maladie donnée dans une même famille. Il s'agit de l'agrégation familiale quand les apparentés d'un sujet atteint ont plus de risques de développer la maladie. Dans ce cas, il faut rechercher les facteurs génétiques pouvant influencer l'apparition de cette maladie. [11]

2.1 ETUDES DE FAMILLE ET AGREGATION FAMILIALE

Les premières études de familles par Gardner GH, et al. [17] et Frey GH. [18], qui ont pu évoquer l'implication de facteurs génétiques dans l'apparition de la maladie, ont été

faites dès les années 1950. Elles ont été confirmées plus tard, par des études plus larges et plus rigoureuses. [11]

« Une femme apparentée à une patiente atteinte d'endométriose a un risque plus élevé de développer elle-même la maladie, par rapport à une femme prise au hasard dans la population générale. Ce risque est autour de 6 pour une sœur et de 8 pour la mère ». [11]

L'existence d'une agrégation familiale est bien reconnue, malgré les nombreux biais rencontrés dans la méthodologie des études de familles réalisées.

2.2 ETUDES DE POPULATION ET ETUDES DE Jumeaux

Afin de confirmer le rôle de facteurs génétiques dans une maladie, l'analyse de population plus large et l'étude de la maladie chez des jumeaux sont des étapes indispensables.

L'étude de Stefansson H et al. [19] est la plus rigoureuse et la plus convaincante en faveur du caractère familial de la maladie qui existe à ce jour, c'est une étude de 750 femmes islandaises. En effet, Stefansson et al. [19] ont fait l'analyse clinique de cette étude et un calcul des coefficients de parenté moyens des femmes atteintes d'endométriose et des femmes qui en sont indemnes, a été réalisé. « Ce coefficient est retrouvé significativement plus élevé dans le groupe endométriose que dans le groupe témoin. Le risque relatif de développer une endométriose a alors été estimé à 5.2 pour une sœur de patiente endométriosique et à 1.6 pour une cousine ». [11]

« Le principe des études de jumeaux est de comparer pour une maladie donnée, le taux de concordance entre les jumeaux monozygotes "vrais jumeaux" et les jumeaux dizygotes "faux jumeaux" ». [11] Dans le cas des vrais jumeaux (même œuf, et même patrimoine génétique), la discordance qui puisse exister est d'origine environnementale, en revanche, pour les « jumeaux dizygotes (issus de deux œufs différents et ayant la moitié de leur patrimoine génétique en commun), la discordance est d'origine génétique et environnementale » [11].

Si les effets de l'environnement sont négligés pour « les jumeaux vivant dans le même milieu socioculturel, la comparaison entre vrais et faux jumeaux, permet d'estimer la part attribuable aux facteurs génétiques dans le développement de la maladie ». [11]

Il s'agit de l'héritabilité génétique, « plus la différence entre les jumeaux monozygotes et les jumeaux dizygotes est grande, plus la part des facteurs génétiques est importante ». [11]

Dans l'endométriose, les études de Moen MH. [20] et de Hadfield Rm, et al. [21] sur les jumeaux ont permis de mettre en évidence une excellente concordance de la maladie pour les vrais jumeaux. Ce taux de concordance était plus élevé chez les jumeaux monozygotes que chez les jumeaux dizygotes. En conclusion, les facteurs génétiques pourraient être responsables de l'expression clinique de la maladie à la hauteur de 51%, ce qui est important. [11]

2.3 ETUDES DE LIAISON

Au lieu de partir d'un gène candidat qui pourrait potentiellement jouer un rôle dans le déclenchement de la maladie, ici, il a été choisi de partir à la recherche de gènes de l'endométriose. Cette démarche a pour particularité de localiser ces gènes, sans faire l'hypothèse au préalable sur la nature des gènes pouvant être en cause. [11]

Cette étude « repose sur la notion de liaison génétique, qui désigne le fait que deux allèles différents peuvent être transmis en bloc d'un individu à sa descendance. En théorie plus la distance entre les locus abritant les deux gènes est faible, moins il y a de risque qu'un crossing-over ne les sépare lors de la méiose et donc, moins le phénotype qui découlera des différents gamètes obtenus différera des phénotypes parentaux pour les caractères étudiés ». [11] Cette constatation permet d'en tirer ce qu'on appelle la distance génétique entre deux gènes. [11] « A partir des probabilités de transmission des allèles observés dans la descendance », un score sous le terme de LOD a pu être établi, il quantifie le degré de liaison génétique. [11]

La méthode la plus adaptée à l'endométriose serait l'analyse de paires de germains atteints (sib-pair analysis) [11]. « Cette méthode consiste à comparer, chez deux sœurs endométriosiques, le nombre d'allèles du marqueur génétique transmis en même temps par le père et la mère. Si le marqueur étudié est proche, voire dans un gène de susceptibilité impliqué dans la maladie, les sœurs présenteront un excès d'allèles du marqueur en commun, alors qu'en absence de liaison, les probabilités que les deux sœurs partagent 0, 1, 2 allèles identiques parentaux seront respectivement de $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$ ». [11]

L'étude de Treloar Sa et al. [22] est la première étude de liaison dans l'endométriose qui a été publiée par le groupe dirigé par Susan Treloar. Dans cette étude, l'analyse a été faite sur 1176 familles comportant au moins deux sœurs atteintes d'endométriose. Des locus de susceptibilité ont été identifiés, le locus majeur est situé « sur le bras long du chromosome 10, en 10q26 dont " le maximum LOD score" (MLS) est à 3.09, et une autre région de susceptibilité située sur le bras court du chromosome 20, 20p13 avec un MLS à 2.09 ». [11] [1]

L'étude, de Painter JN. [23] faite sur 3000 patientes endométriosiques, retrouve à son tour une forte association avec la région, sur le bras court du chromosome 7. 7p15.[1] il s'agit d'une étude faite sur des familles ayant trois femmes ou plus atteintes par la maladie.[11] cette étude a aussi permis, de savoir que « l'association de la maladie à ce locus pouvait être compatible avec une transmission, sur le mode récessif, d'un gène de susceptibilité » [11]. Bien que ce gène ne concerne qu'un petit nombre de familles, il pourrait susciter un risque élevé de développer la maladie. « Ce résultat vient renforcer des observations dans certaines familles endométriosiques, qui évoqué une hérédité mendélienne dans une faible proportion d'endométriose ». [11]

IV. LES DIFFERENTES FORMES D'ENDOMETRIOSE

Rappel de l'anatomie de l'appareil génital féminin :

Figure 1 : Coupe sagittale médiane du petit bassin, d'après Kamina P et al. [24]

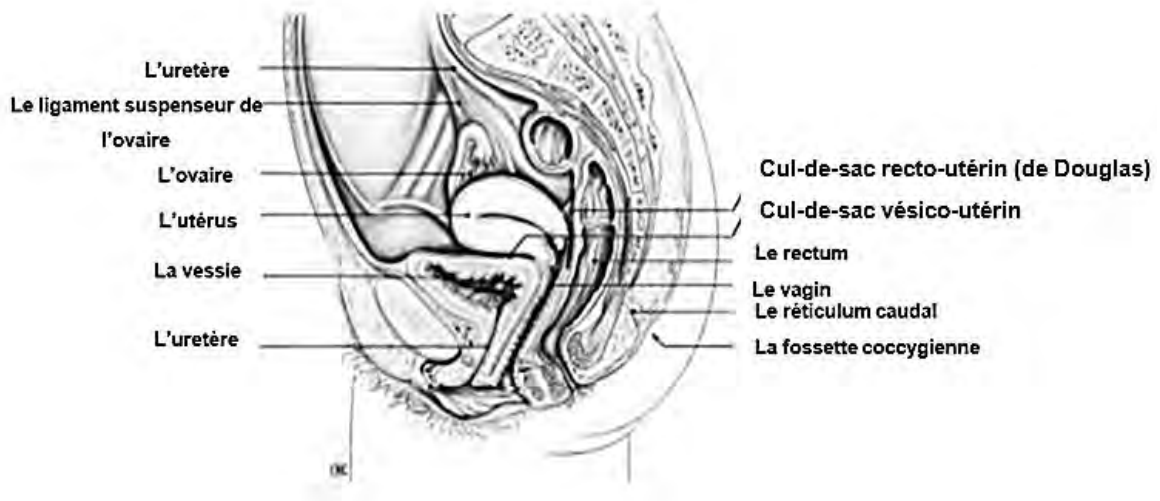
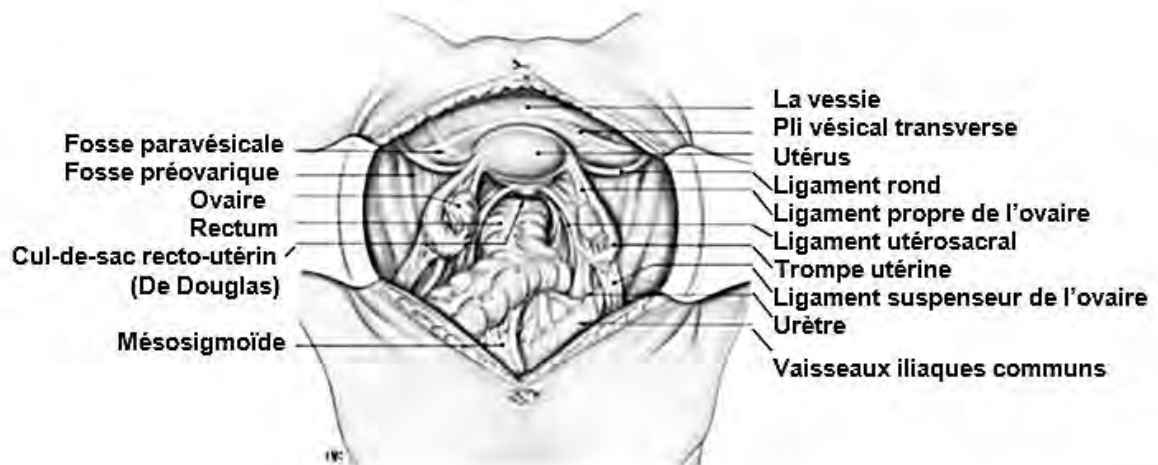


Figure 2 : Organes génitaux internes féminins, vue opératoire abdominale, d'après Kamina P et al. [24]



1. LES FORMES ANATOMOCLINIQUES DE L'ENDOMETRIOSE

Les lésions de l'endométriose sont plus fréquentes au niveau de la cavité pelvienne, mais, elles peuvent être localisées au niveau de la cavité abdominale, au niveau du diaphragme et dans la plèvre. D'autres formes intra-parenchymateuses (foie, poumon, cerveau...) sont plus rares. [4]

Il existe trois formes anatomo-cliniques, souvent associées entre elles.

1.1 L'ENDOMETRIOSE PERITONEALE SUPERFICIELLE

Dans cette forme, on distingue des implants d'endomètre ectopique présent à la surface du péritoine. [4] Plusieurs aspects macroscopiques ont été décrits pour ces lésions superficielles :

- La lésion superficielle typique : aspect de poudre brûlée ou en coup de feu, de couleur bleutée, noir ou marron foncé, en forme de rétraction ou de petits nodules kystiques. [2]
- La lésion superficielle atypique : dite aussi subtile, est une lésion rouge (pétéchiale, vésiculaire, polypodie, hémorragique ou en flammèche), des vésicules claires, des plaques blanches, des cicatrices, des poches péritonéales ou des zones décolorées en jaune-brun. [2]

« Les lésions actives et débutantes sont rouges et inflammatoires, et, au fur et à mesure des cycles et des saignements, elles deviennent pigmentées "lésions typiques", puis, une part de fibrose qui augmente jusqu'à apparition des lésions blanches fibreuses ». [2] Selon, les études de Moen MH et al. [25] et de Mettler L et al. [26] le diagnostic macroscopique n'est confirmé par l'histologie que dans 57% à 92% des lésions pigmentées, et dans 50% à 100% des lésions rouges et dans 31% à 81% des lésions blanches. [2].

Figure 3: Endométriose péritonéale vue cœlioscopique. Photographie du Dr Philippe Merveil, CHU d'Amiens, d'après Remoue L et al. [27]



1.2 L'ENDOMETRIOSE OVARIENNE OU ENDOMETRIOME

L'endométriome ovarien est caractérisé par un kyste contenant un liquide épais de couleur chocolat. Il est fréquemment adhérent au péritoine de la fossette ovarienne et aux autres organes adjacents (rectum, grêle, utérus, trompe, appendice) [2]

Le collège américain des obstétriciens et gynécologues a proposé d'élargir, les critères de diagnostic histologique de l'endométriome. Le diagnostic de l'endométriome est établi si présence de deux des critères suivants : épithélium endométrial, glandes endométriales, stroma endométrial, hémosidérine. [2]

Les pathologistes parlent de kyste ovarien compatible avec un endométriome si les deux critères strictes (glandes endométriales et stroma endométrial) ne sont pas réunis. [2]

D'après les observations apportées par plusieurs auteurs, le kyste aurait « une paroi laminée au point qu'il ne persiste qu'un simple épithélium cubique entouré de fibrose ». [2] Le diagnostic différentiel avec un kyste hémorragique de l'ovaire n'est pas facile à poser, surtout si l'ovaire a été déjà opéré. L'ovaire gauche est plus touché que le droit dans l'endométriome. [2]

Figure 4: Endométriome de l'ovaire droit par coelioscopie. Photographie du Dr Philippe Merveil, CHU d'Amiens, d'après Remoue L et al. [27]



1.3 L'ENDOMETRIOSE SOUS-PERITONEALE PROFONDE

Il s'agit des lésions de l'espace rétropéritonéal qui « s'infiltrent en profondeur à plus de 5 mm sous la surface du péritoine (dans la paroi des organes pelviens) » [5]

Cette définition étant peu reproductible et difficile à appliquer, on ne peut parler d'endométriose profonde si et seulement si la musculature des organes abdomino-pelviens tels que (le vagin, la vessie, l'uretère ou le tube digestif...) est touchée. [5]. « Ces lésions endométriosiques sont responsables d'une symptomatologie douloureuse pelvienne invalidante, dont l'intensité a été corrélée de façon statistiquement significative à la profondeur de pénétration des lésions ». [7]

2. L'ENDOMETRIOSE PROFONDE

2.1 LES LOCALISATIONS DE L'ENDOMETRIOSE PROFONDE

La connaissance sur la distribution anatomique des lésions de l'endométriose profonde est nécessaire, afin de mieux mener le traitement chirurgical, dont l'efficacité est liée à l'exérèse radicale de ces lésions. [7]

Chez les patientes atteintes d'endométriose, il a été observé que la profondeur de cul-de-sac de Douglas est significativement inférieure à celle retrouvée chez les patientes dont le pelvis est normal ou chez celles présentant une endométriose superficielle. [7]

Cette différence est liée au processus inflammatoire, qui entraîne un comblement plus ou moins important, réduisant la profondeur du cul-de-sac de Douglas. [7]

« Les lésions de l'endométriose profonde sont haut situées dans le pelvis, souvent, mais pas systématiquement recouvertes par le rectosigmoïde qui vient adhérer à la face postérieure de l'utérus ». [7] Ces observations cliniques sont appuyées par des résultats de la résonance magnétique nucléaire (RMN), qui montrent que les lésions de l'endométriose profonde sont situées en position rétrocervicale au-dessus de la limite supérieure de la cloison rectovaginale qui, quant à elle, apparaît fine et régulière sans nodule.

En conclusion, le siège initial des lésions de l'endométriose profonde n'est pas la cloison rectovaginale au sens anatomique du terme, mais plutôt au niveau du septum rétrocervicale. [7][5]

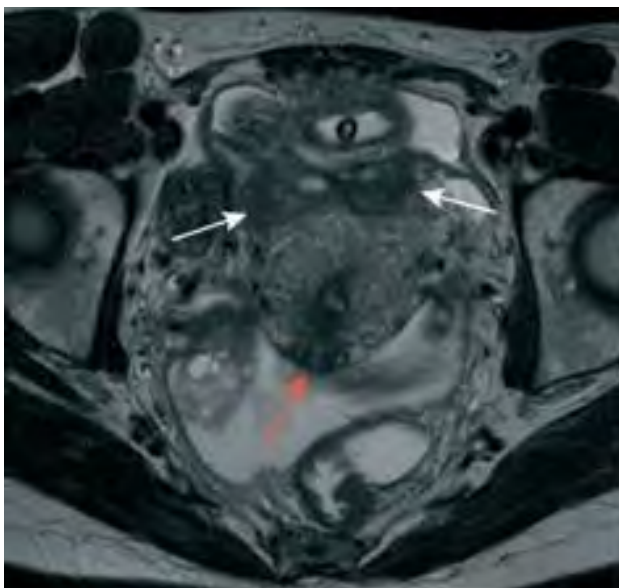
L'endométriose pelvienne profonde est caractérisée par des lésions multifocales

Tableau 1: Localisations des lésions de l'endométriose profonde, d'après Borghese B et al. [5]

La localisation	La fréquence En %	Plus de précision
Les ligaments utérosacrés	50%	
Le cul-de-sac vaginal postérieur	15%	
L'intestin	20% à 25%	La face antérieure du rectum et la jonction recto-sigmoïdienne
La vessie	10%	
Les uretères	3%	

D'autres régions peuvent être touchées au-delà de la cavité pelvienne tels que : le sigmoïde, le côlon droit, l'appendice et iléon terminal, pour les localisations les plus fréquentes. [5]

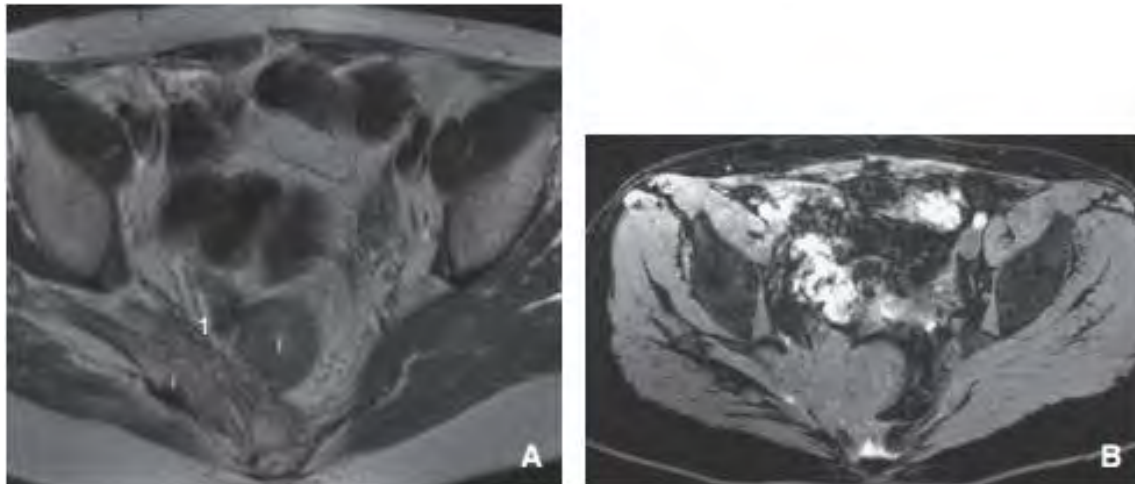
Figure 5: coupe IRM présentant une endométriose profonde des ligaments ronds et de la partie postérieure du torus utérin, d'après Bazot M et al. [28]



Flèches blanches : atteintes des ligaments ronds

Flèche rouge : endométriose profonde postérieure du torus utérin

Figure 6: Coupe axiale IRM endométriose profonde de la partie pelvienne basse, d'après Bazot M et al. [28]



(A) : Coupe axiale 3D T2

(B) : Coupe axiale 3D T1 avec suppression de graisse

(1) : Toute la lame sacro-recto-génitale droite

La figure 6 permet de visualiser « une lésion endométriosique extensive et hétérogène en isosignal T2, avec de nombreux spots hémorragiques en T1 » [28]. Ces lésions sont situées au niveau de la partie haute du rectum, toute la lame sacro-recto-génitale droite, et au niveau de la paroi pelvienne latérale. [28]

Un aspect hypotrophique et un hypersignal sont constatés correspondant au muscle piriforme en rapport avec une atteinte des branches du plexus sacré. Ce type d'atteinte se manifeste par des signes neurologiques. [28]

2.2 LA CLASSIFICATION DES LÉSIONS DE L'ENDOMETRIOSE PELVIENNE PROFONDE

La classification des lésions de l'endométriose pelvienne profonde la plus récente et la plus pertinente retenue est " la classification chirurgicale ". Il s'agit de la classification proposée par Chapron C 2003. [7].

Contrairement à la classification proposée par Koninckx et al. [7], qui repose principalement sur la physiopathologie de l'endométriose pelvienne profonde (infiltration (Type1), rétraction (Type2), adenomyosis externa (Type3)), celle de Chapron C repose exclusivement sur la localisation des lésions, ce qui permet de dicter la technique opératoire quelle que soit la physiopathologie. « Les techniques opératoires sont codifiées, et, dont l'efficacité a été validée » [7]. Les techniques opératoires peuvent être

associées les unes aux autres, s'il existe plusieurs localisations. La multifocalité des lésions peut solliciter une laparotomie afin de réaliser une exérèse complète en un temps, particulièrement en cas d'attente digestive. [7]

Deux autres classifications existent mais, selon l'étude de Chapron C et al. [7] « elles ne prennent pas en compte la possibilité d'atteinte antérieure associée (endométriose vésicale) », et « elles regroupent dans une même catégorie des patientes pour lesquelles la technique opératoire est différente ». [7]

Tableau 2: la classification des lésions de l'endométriose pelvienne profonde selon leurs localisations, d'après Chapron C et al. [7]

CLASSIFICATION	TECHNIQUE OPERATOIRE
A : EPP antérieure A 1 : Vessie	<ul style="list-style-type: none"> • Cystectomie partielle percoelioscopique
P : EPP postérieure P1 : Ligaments utérosacrés P2 : Vagin	<ul style="list-style-type: none"> • Résection percoelioscopique du ou de LUS • Résection coelio-assistée des lésions d'EPP infiltrant le tiers supérieur de la face postérieure du vagin
P3 : Intestin P3a : Localisation digestive unique - sans infiltration vaginale (V-) - avec infiltration vaginale (V+) P3b : Localisations digestives multiples	<ul style="list-style-type: none"> • Résection percoelioscopique ou exérèse par laparotomie • Résection coelio-assistée ou exérèse par laparotomie • Résection par laparotomie
EPP : Endométriose pelvienne profonde. LUS : Ligaments utérosacrés. Résection coelio-assistée : Dissection coeliochirurgicale suivie de l'exérèse de la lésion par voie vaginale.	

Tableau 3: Comparaison entre les différentes classifications, d'après Chapron C et al. [7]

<u>KONINCKX</u> (1992)	<u>ADAMYAN</u> (1993)	<u>MARTIN</u> <u>AND BATT</u> (2001)	<u>CHAPRON (2003)</u>
Stades I + II Stade III	Stades I+ III Stade II Stades III et IV	RC RC RV	A : Antérieure EPP A1 : Vessie P : Postérieure EPP P1 : LUS P2 : Vagin P3 : Intestin P3a : Localisation digestive unique -Sans infiltration vaginale (V-) -Avec infiltration vaginale (V+) P3b : Localisation digestive multiple
EPP : Endométriose pelvienne profonde LUS : Ligaments utérosacrés RC : Rétrocervicale. RV : Rectovaginale.			

3. L'ENDOMETRIOSE EXTRA-GENITALE

Les formes extra-génitales de l'endométriose sont rares et ne représentent que 5% des cas d'endométriose. La connaissance de ces localisations peut aider à orienter le diagnostic qui est généralement difficile à poser. « Dans ces formes, c'est le caractère cyclique de la douleur ou du saignement qui doit évoquer la possibilité d'une lésion d'endométriose afin d'assurer une prise en charge multidisciplinaire ». [29]

3.1 L'ENDOMETRIOSE PARIETALE

3.1.1 DEFINITION

Elle survient après une intervention chirurgicale ou obstétricale même après la ménopause. Il s'agit d'une endométriose cicatricielle due à l'implantation d'endomètre au niveau d'une cicatrice. Le délai de son apparition, peut-être de plusieurs années, mais, « des rares cas d'endométriose pariétale peuvent être observés sans chirurgie

préalable, comme les lésions d'endométriose décrites au niveau de l'ombilic ou de la paroi abdominale ». [29]

3.1.2 DESCRIPTION DES LESIONS

L'endométriose cicatricielle se présente sous forme de nodules palpables, localisés en regard de la cicatrice et qui sont responsables des douleurs cataméniales. Cependant, des localisations plus profondes, comme la cicatrice de la césarienne, nécessite la réalisation d'une RMN pour établir le diagnostic.[29]

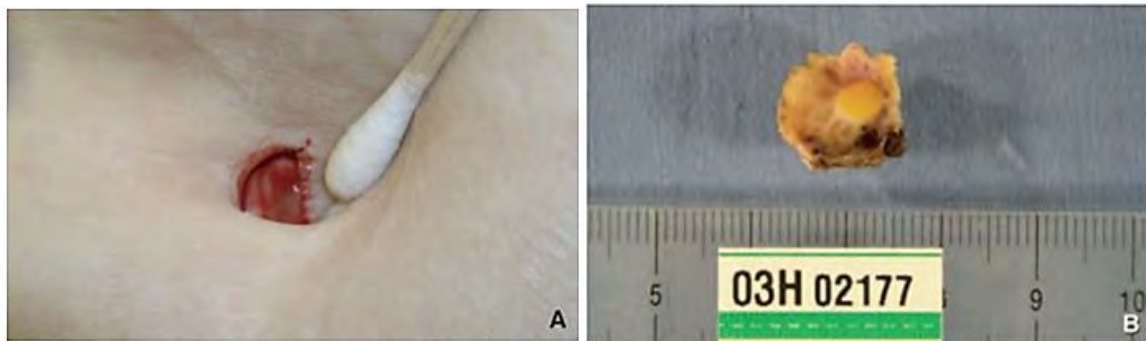
En général, « le diagnostic préopératoire repose sur IRM, et sera confirmé par les analyses histologiques permettant d'exclure toute autre tumeur. Le traitement médical par les analogues de la GnRH étant inefficace » [29], seul le traitement chirurgical, par résection large de la marge saine (afin d'éviter les récives) est recommandé. [29]

3.1.3 LES DIFFERENTES LOCALISATIONS DE L'ENDOMETRIOSE PARIETALE

Tableau 4: Localisations de l'endométriose pariétale, d'après Nisolle M et al. [29]

LOCALISATION	PRECISIONS
Cicatrice de Pfannenstiel	Un type d'incision pour chirurgie au niveau de l'abdomen
Cicatrice de césarienne	Vessie-paroi abdominale
Cicatrice de laparoscopie	Trocart de 5 mm
Cicatrice d'épisiotomie	
Cicatrice ombilicale	Cure de hernie
Cicatrice d'hystérectomie (dôme vaginal).	

Figure 7: Endométriose au niveau de l'ombilic, photographie par Thierry Routiol, CHU de Nancy, d'après Remoue L et al. [27]



(A) : Aspect préopératoire

(B) : Aspect macroscopique postopératoire

3.2 L'ENDOMETRIOSE APPENDICULAIRE

3.2.1 DEFINITION

« L'endométriose appendiculaire est une localisation fréquente de l'endométriose digestive » [29]. Il s'agit de la présence d'endométriose au niveau de l'appendice, elle peut être asymptomatique ou responsable de douleurs pelviennes aiguës ou chroniques. L'occlusion intestinale et un tableau évoquant une appendicite en cours de la grossesse, sont deux modes de présentation rare de l'endométriose appendiculaire [29]

3.2.2 DIAGNOSTIC

L'examen clinique et paraclinique ne permettent pas la détection des lésions ce qui rend le diagnostic préopératoire de l'endométriose localisée au niveau de l'appendice exceptionnel. [29]

3.2.3 RECOMMANDATIONS

Il faut noter qu'une pathologie appendiculaire (endométriose, mucocèle, tumeur carcinoïde...) est souvent rencontrée en cas de douleurs pelviennes chroniques associées ou non à l'endométriose. [29]

Lors d'une coéloscopie dans le cadre d'un bilan d'endométriose, l'observation des lésions endométriosiques à la surface de l'appendice ne justifie pas une appendicectomie étant donné les éventuelles complications postopératoires. [29]

Dans le cas particulier, d'une coéloscopie réalisée dans le cadre de douleurs pelviennes, la découverte de lésions profondes responsables d'une induration ou d'une rigidité de l'appendice, justifie une appendicectomie. [29]

3.3 L'ENDOMETRIOSE PLEURALE OU PLEURO-PULMONAIRE

Deux formes cliniques sont à distinguer : pleurale et pulmonaire, en fonction de l'endroit où peuvent se trouver les lésions endométriosiques (plèvre ou parenchyme pulmonaire). Les implants endométriaux peuvent être au niveau des plèvres viscérale et pariétale, dans le parenchyme pulmonaire et de manière exceptionnelle dans l'arbre trachéobronchique. [29]

3.3.1 ENDOMETRIOSE PLEURALE

3.3.1.1 DEFINITION

Cette endométriose est la plus fréquente de l'endométriose thoracique. Elle se manifeste par la survenue d'un pneumothorax ou d'un hémithorax dans les 24 à 48 heures qui précèdent ou suivent le début des règles, ce phénomène sera constaté à chaque cycle. [29]

Le pneumothorax cataménial est la forme la plus fréquente de l'endométriose thoracique. Un pneumothorax important peut engager le pronostic vital des patientes. Il est souvent localisé à droite (92% des cas), le côté gauche est rarement touché (5% des cas), et l'atteinte bilatérale est retrouvée dans 3.5% des cas. [29]

La douleur thoracique est un symptôme évocateur très important, car elle est présente chez 90% des patientes, alors que la dyspnée n'est présente que dans 30% des cas. [29]

3.3.1.2 DIAGNOSTIC

Chez les patientes en âge de procréer, la présence des douleurs thoraciques, un pneumothorax ou un hémithorax cataménial, doit faire évoquer le diagnostic d'une endométriose pleurale. [29]

Le diagnostic de certitude est basé sur la thoracoscopie, avec une exploration méticuleuse du diaphragme. Cet examen ne permet pas une confirmation de diagnostic dans 100% des cas, car les lésions sont visualisées au niveau de la plèvre dans environ

15 à 30% des cas et, au niveau du diaphragme dans environ 25 à 38.8% des cas. La thoroscopie n'est pas recommandée en première intention. [29]

3.3.1.3 TRAITEMENT

La prise en charge initiale de l'endométriose pleurale est médicale, visant à traiter le pneumothorax par la mise en place d'un drain, et à éviter les récurrences ultérieures, par obtention d'une aménorrhée thérapeutique de longue durée via les analogues de la GnRH.

En cas d'échec, le traitement sera chirurgical et doit associer une pleurodèse (il s'agit « d'un acte médical visant à coller le poumon à la paroi thoracique, pour remédier à un épanchement pleural chronique ») [30], obtenue soit par ablation pleurale, soit par application du talc et la résection des lésions. [29]

3.3.2 ENDOMETRIOSE PULMONAIRE

3.3.2.1 DEFINITION

Il s'agit de l'atteinte du parenchyme pulmonaire qui est évoquée par des hémoptysies cataméniales, en excluant d'autres causes : comme les photologies tumorales, les malformations artérioveineuses pulmonaires. « L'endométriose pulmonaire est une localisation très rare, dont le diagnostic est évoqué par le caractère cataménial des symptômes ». [29]

3.3.2.2 DIAGNOSTIC

Le diagnostic repose sur la réalisation d'une bronchoscopie. Des auteurs recommandent sa réalisation pendant les menstruations, car certaines lésions sur l'arbre trachéo-bronchique ne sont pas visibles si l'examen est fait à mi-cycle. Des examens complémentaires à la bronchoscopie, comme le CT scan (**Tomodensitométrie ou TDM**) et RMN (**IRM**), effectués lors des menstruations, peuvent aider à obtenir une meilleure probabilité du diagnostic de l'endométriose pulmonaire. [29]

3.3.2.3 TRAITEMENT

La place respective du traitement médical et le traitement chirurgical dans l'endométriose pulmonaire ne sont pas faciles à déterminer, à cause de l'absence de données comparatives. [29]

En général le traitement médical est le premier choix, il consiste à obtenir une aménorrhée thérapeutique de longue durée. [29]

En cas d'échec, le traitement chirurgical par :

- « La thoracotomie afin de réaliser une **lobectomie**, une **segmentectomie**, une **subsegmentectomie** » [29]
- « La vidéothoroscopie afin de réaliser une **résection partielle** ou une lobectomie ». [29]

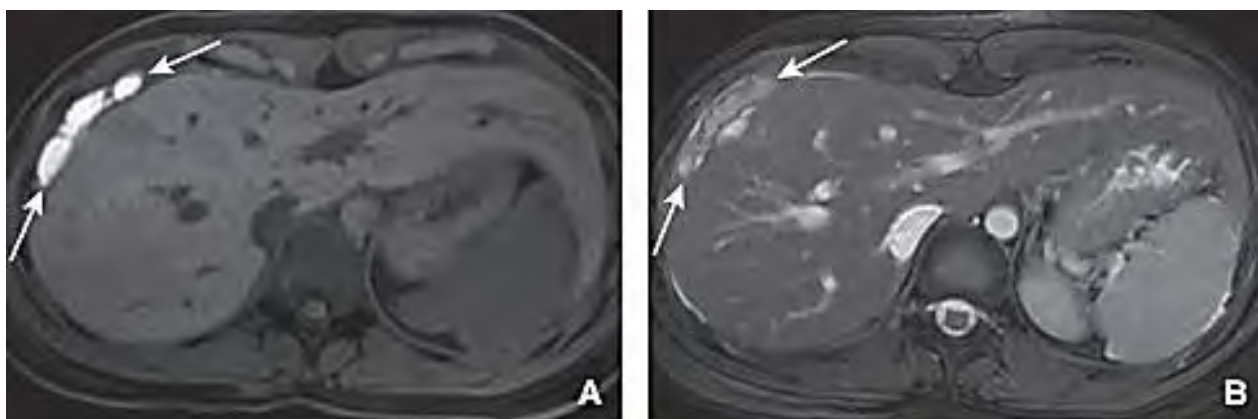
3.3.3 L'ENDOMETRIOSE DIAPHRAGMATIQUE

3.3.3.1 DEFINITION

Les lésions d'endométriose présentes au niveau du versant abdominal du diaphragme peuvent être asymptomatiques et retrouvées de façon fortuite, lors d'une laparoscopie réalisée en cas d'infertilité ou en cas de douleurs pelviennes.[29]

Lorsque la présence de ces lésions est symptomatique, les patientes peuvent ressentir une douleur pulmonaire localisée à droite au niveau de l'épaule, du bras et du cou pendant la période des règles. [29]

Figure 8: Coupe IRM axiale de l'endométriose diaphragmatique, d'après Bazot M et al. [28]



(A) : Coupe IRM axiale pondérée en T1 avec suppression du signal de la graisse

(B) : Coupe IRM axiale pondérée en T2

Les flèches : de multiples hypersignaux confluents périphériques, en rapport avec une endométriose diaphragmatique.

3.3.3.2 DIAGNOSTIC

La laparoscopie permet de visualiser les lésions localisées au niveau de la partie antérieure du diaphragme droit, mais pas les lésions localisées au niveau de la partie postérieure du diaphragme. Ces lésions sont difficilement visibles lors de la cœlioscopie, ce qui oblige à mettre en place une des deux techniques suivantes : la modification de la position de la patiente (position d'anti-trendelenbourg), ou la mise en place de laparoscopie au niveau du bord inférieur du grill costal droit. [29]

3.3.3.3 TRAITEMENT

Les lésions superficielles sont vaporisées au laser CO2, après une hydrodissection ; [29]

« Les lésions profondes infiltrant la couche musculaire du diaphragme, sont, soit réséquées par laparoscopie et le laser CO2, soit réséquées par laparotomie afin d'obtenir une exérèse complète ». [29]

L'utilisation du laser risque de perforer le diaphragme en vue de son épaisseur de 1 à 5mm, en revanche, laparotomie permet de réaliser la résection de toute l'épaisseur du diaphragme et d'en effectuer la suture afin d'éviter les complications postopératoires comme la hernie intestinale au niveau thoracique. [29] « L'efficacité du traitement médical seul est difficile à estimer, mais l'utilisation des analogues de GnRH pour une durée de six mois permet de garder les patientes asymptomatiques durant toute la période du traitement ». [29]

**DEUXIEME PARTIE : DIAGNOSTIC ET PRISE
EN CHARGE DE L'ENDOMETRIOSE**

I. DIAGNOSTIC DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'ENDOMETRIOSE

1. LE DIAGNOSTIC DE L'ENDOMETRIOSE

1.1 LES FACTEURS DE RISQUE

L'endométriose est une maladie multifactorielle, résultant de la combinaison de facteurs génétiques, environnementaux, et de facteurs liés aux menstruations. [1][31]

- **Le sexe** : malgré l'existence exceptionnelle de quelques cas d'endométriose masculine, l'endométriose est une maladie essentiellement féminine. [1]
- **L'âge** : l'endométriose apparaît chez les femmes en période d'activité génitale, elle est rare avant la puberté et diminue après la ménopause.
- **Le surpoids** : le surpoids diminue l'incidence de l'endométriose, or, ces femmes sont plus susceptibles d'avoir une oligo-anovulation, et donc une aménorrhée, qui explique cette incidence basse. Le risque de développer une endométriose est plus élevé chez les adolescentes en surpoids, à cause d'une hyperestrogénie secondaire à un excès d'aromatase adipocytaire. [1]
- **Facteurs menstruels** : le risque du développement d'endométriose augmente chez les femmes ayant eu une ménarche précoce, des cycles courts et des règles avec un volume abondant. [1]
- **Facteurs reproductifs** : le risque d'endométriose diminuerait avec le nombre d'enfants, aucun lien n'a été trouvé avec l'âge de la première grossesse ou avec les antécédents de fausses couches. [1]
- **Contraception orale hormonale** : la prise des contraceptifs hormonaux est un facteur protecteur contre l'endométriose, mais son arrêt depuis au moins deux ans serait un facteur de risque. [1]
- **Facteur familial** : le risque de développer une endométriose pour les apparentées au premier degré est six fois plus important lorsque la sœur est atteinte, et huit fois plus important quand c'est la mère qui est touchée, par rapport à la population générale. [1]
- **Mode de vie** : le tabagisme important et l'activité sportive intense (>4h/semaine), diminuent le risque d'endométriose, par un effet anti-

estrogénique. En revanche, l'alcool et les repas riches en graisses saturées augmentent les taux circulants d'estradiol, ce qui favorise le développement de l'endométriose. [1][32]

- **Facteurs gestationnels** : la prématurité, la prééclampsie et le petit poids de naissance ont été associés au développement de l'endométriose. [1]

1.2 EXAMENS CLINIQUES ET LES SIGNES EVOCATEURS DE L'ENDOMETRIOSE

L'endométriose se manifeste par la sensation de douleur pelvienne sévère. Ces douleurs sont variables d'une femme à une autre. La douleur associée à l'endométriose, peut-être expliquée par la nociception, l'hyperalgie et la sensibilité centrale, associés à des degrés divers chez une même patiente. Cependant l'endométriose profonde est la forme la plus documentée et la plus liée à des syndromes de douleur chronique. [33]

1.2.1 LES SYMPTOMES EVOCATEURS DE L'ENDOMETRIOSE

Les principaux symptômes évocateurs et localisateurs de l'endométriose sont : [31 [33]

- « Les dysménorrhées intenses (évaluées par une intensité de 8 ou plus sur 10, un absentéisme fréquent, ou une résistance aux antalgiques de palier 1) » [33]
- « Les dyspareunies profondes » [33] (évocateur d'endométriose profonde postérieure)
- « Les douleurs à la défécation à recrudescence cataméniale » [33] (évocateur d'endométriose profonde postérieure)
- « Les signes fonctionnels urinaires à recrudescence cataméniale » [33]
- « L'infertilité » [33]

Il est important à savoir, que « les dysménorrhées intenses et les dyspareunies profondes sont fréquentes dans la population générale, et ne sont pas systématiquement reliées à l'endométriose ». [33]

1.2.2 L'HYPERSENSIBILITE ET L'ENDOMETRIOSE

Les patientes atteintes d'endométriose profonde, souffrent d'une symptomatologie chronique, et invalidante. Elles présentent souvent des tableaux complexes avec des douleurs et des dysfonctions associant une symptomatologie vésicale, digestive, musculaire... [32]

« Une hypersensibilité généralisée, a été démontrée, chez les femmes atteintes de douleur viscéral, tels que dysménorrhées primaires et l'endométriose ». [34] « Cette hypersensibilité est un facteur amplificateur de la douleur, qui s'explique par une discordance anatomoclinique ». [32] L'expression de la douleur ou des dysfonctions (pollakiurie, dyschésie, dyspareunie), est souvent disproportionnée en intensité, localisation et durée par rapport aux lésions qui existent réellement. [34]

Cette idée de sensibilisation, au niveau du pelvis permet de construire un modèle physiopathologique, expliquant certains cas associés à l'endométriose, comme : [32]

- Le syndrome de la vessie douloureuse ;
- Le syndrome urétral ;
- Les vulvodynies provoquées ;
- Le syndrome de l'intestin irritable ;

Ceci permet d'identifier les facteurs de risque de douleurs chroniques postopératoires, afin de prévoir une prise en charge de l'endométriose plus adaptée surtout en période périopératoire. [32]

LA PHYSIOPATHOLOGIE :

Chez le rat, les implants d'endométriose induisaient la prolifération des fibres nerveuses pelviennes ce qui conduisait à une hypersensibilité pelvienne diffuse, associée à des douleurs à distance des implants endométriosiques.[35] « Cette hypersensibilité pelvienne douloureuse liée au développement de fibres nerveuses pelviennes, est également connue chez la femme, et pourrait expliquer le lien retrouvé fréquemment entre différents syndromes douloureux pelviens. Ceci explique l'absence de proportionnalité entre l'intensité de la douleur ressentie, et l'importance des lésions. » [35]

2. L'ENDOMETRIOSE AU QUOTIDIEN

Lors de la prise en charge de l'endométriose, l'utilisation des questionnaires sur les symptômes de la douleur et la qualité de vie, afin de mieux cibler le diagnostic semblent nécessaires.

Les douleurs provoquées par la maladie impactent de manière négative la vie des patientes. Plusieurs corrélations entre douleurs et difficultés à mener une vie normale ont été admises.

La relation avec les partenaires, la vie sexuelle, la vie professionnelle et sociale sont perturbées, des douleurs chroniques, peuvent devenir un handicap et conduire à un isolement social. L'endométriose peut devenir une source de dépression, de mauvaise humeur, de détresse et d'anxiété. Il a été montré, que le niveau des symptômes de la dépression ressentis par les femmes atteintes d'endométriose symptomatique, diminue quand la douleur est prise en charge. [36]

2.1 L'ENDOMETRIOSE ET LE SYNDROME DOULOUREUX

Plusieurs questionnaires et d'échelles ont été mis en place afin d'explorer les symptômes douloureux de l'endométriose. [37]

2.1.1 QUESTIONNAIRE D'INVENTAIRE DES SYMPTOMES DOULOUREUX

Il explore principalement quatre grands domaines : [37]

- La dysménorrhée sévère et les douleurs pelviennes non menstruelles ou non cycliques ;
- La dyspareunie profonde ;
- Les symptômes rectaux et digestifs ;
- Les signes fonctionnels urinaires.

La plupart du temps, ces questionnaires sont utilisés dans la recherche, mais certaines équipes l'utilisent en routine. Un exemple de questionnaire, qui a fait l'objet d'une thèse, a montré que cet outil est très apprécié des patientes et que sa passation n'entraînait pas de difficulté particulière. Cependant, en dehors de la recherche, l'utilisation de ce questionnaire en pratique courante rencontre un obstacle lié au nombre élevé de questions et à l'absence d'un ou de plusieurs scores résumant l'information.[37]

2.1.2 ECHELLES COMPOSITES

Les échelles composites permettent le calcul d'un score résumant l'information. « Ce sont des échelles à plusieurs items qui évaluent à la fois les symptômes, leur sévérité et l'impact fonctionnel objectif de la douleur, à partir du comportement spécifique des femmes. Elles utilisent, par exemple, la fréquence des douleurs, leur retentissement sur la fonction, l'existence de mesures d'évitement ou la prise d'antalgiques. » [37]

« Chaque question est assortie d'un système de réponses en deux trois ou cinq modalités. Les modalités de réponse s'adaptent aux différents symptômes ». [37] par exemple, pour les dyspareunies, le questionnaire se porte sur la fréquence et le retentissement en se référant aux rapports sexuels, et pour les dysménorrhées en se référant aux cycles et à la période de règles.[37]

L'échelle développée par Andersch B et Milsom I. [38], intitulée "échelle verbale multidimensionnelle", est une échelle comportementale utile pour grader la sévérité de la dysménorrhée en quatre classes de sévérité croissante : [37]

Tableau 5: Echelle verbale multidimensionnelle, d'après Andersh et Milsom. [38]

Les règles ne sont pas douloureuses et l'activité quotidienne n'est pas affectée.	0
Les règles sont douloureuses mais inhibent rarement l'activité normale de la femme. Des antalgiques sont rarement nécessaires. La douleur est légère.	1
Les activités quotidiennes sont gênées. Des antalgiques sont nécessaires et soulagent la douleur, les absences à l'école ou au travail sont, de ce fait, rare. La douleur est moyenne.	2
Activité clairement inhibée. Faible effet des antalgiques. Symptômes somatiques, c'est-à-dire maux de tête, asthénie, nausée, vomissements et diarrhée. La douleur est sévère.	3

Malgré l'utilisation de cette échelle dans l'évaluation de l'endométriose, elle n'a pas fait l'objet d'une réelle méthodologie de développement et de validation. En outre, elle n'est pas réellement multidimensionnelle, contrairement à son intitulée. [37]

En revanche, l'échelle de Biberoglu et Behrman, représente une vraie échelle multidimensionnelle car elle inclut trois symptômes douloureux : la dysménorrhée, la

dyspareunie et la douleur pelvienne chronique, et deux signes d'examen : la douleur provoquée pelvienne (douleur provoquée au toucher vaginal) et l'induration palpable. Chacun de ces 5 items est coté sur une échelle de 0 à 3 (ou 4), en fonction de la sévérité du symptôme. Cette échelle est très utilisée, mais souffre de plusieurs défauts clinimétriques majeurs, comme le calcul du score, et la méthode de passation qui n'est pas clairement définie.[37]

2.1.3 ECHELLES DE MESURE DE LA SEVERITE

Tableau 6: Les échelles de mesures de l'intensité de la douleur

EVA	Est un instrument de choix pour l'évaluation de l'intensité des symptômes douloureux. C'est une échelle simple à utiliser, rapide, et qui nécessite peu de temps d'explication au patient. Elle peut être répétée sans difficulté. [37] Dans la mesure de la sévérité de l'endométriose, cette échelle est utilisée sous la forme d'un questionnaire.
L'ENS	Est utilisée dans l'évaluation de l'intensité de la douleur, pas besoin de support, contrairement à EVA. Le patient attribue un chiffre à l'intensité de sa douleur, 0 en absence de douleur et 10 la douleur maximale imaginable. [37]
EVS	Elles sont basées sur le choix d'un adjectif afin de définir l'intensité de la douleur. Il existe un score correspondant à chaque adjectif. La mesure se limite à cinq ou six niveaux. « Elles sont réservées aux personnes ayant une faible capacité d'abstraction et donc des difficultés à utiliser les deux types d'échelles précédents ». [37]

2.2 L'ENDOMETRIOSE ET LA QUALITE DE VIE

Dans le but de pouvoir mesurer la qualité de vie des femmes atteintes d'endométriose, un concept "*Health Related Quality of Life*" (HRQOL), en français, "la qualité de vie liée à la santé", a été créé. Ce concept regroupe cinq dimensions :[32]

- La durée de la vie ;
- Les déficiences ;
- Les états fonctionnels ;

- Les perceptions ;
- Les opportunités sociales.

« Ces catégories sont reliées à la santé, car elles sont influencées par la santé, par l'atteinte organique ou psychologique, par le traitement ou la prise en charge. L'augmentation du nombre de pathologies chroniques et l'attention croissante du vécu du patient rendent ce concept d'HRQOL central dans la prise en charge ». [32]

Pour évaluer l'HRQOL, il est important de se baser sur le point de vue de la patiente appelé "*Patient Reported Outcom*" (PRO), ce qui permettra de refléter au mieux la qualité de vie liée à la santé de ces patientes. D'une personne à une autre la perception et le vécu de la maladie d'endométriose peuvent être différent, c'est pourquoi l'avis de chacune des patientes est important pour bien mesurer la qualité de vie de chacune entre elles.[32]

« Les mesures PRO doivent faire partie de l'évaluation des répercussions de la maladie ou des traitements administrés comme en attestent l'agence américaine pour le médicament, "*Food Drug Agency*", et les recommandations émises lors d'une séance de consensus international sur les douleurs chroniques et les essais cliniques. » [32]

LES OUTILS DE MESURE HRQOL

Ces outils sont souvent des échelles sous forme de questionnaire auto ou hétéro-administré, contenant un nombre variable de questions ouvertes ou fermées avec réponses quantitatives ou qualitatives, il peut en résulter un ou plusieurs "scores", mesurant quantitativement l'état de santé dans le domaine étudié. [32]

Plusieurs échelles sont disponibles, les plus connues sont la SF-36, la *Nottingham Health Profile* (NHP), et le *WHO Quality of Life Assessment* (WHOQOL). Le choix de l'outil dépend du but de la mesure, d'où la distinction entre deux types d'instruments : les échelles génériques et les échelles spécifiques. [32]

- « Les échelles génériques donnent des informations sur l'état de santé et la qualité de vie, indépendamment du type de pathologie ou de la population étudiée » ; [32]
- Les échelles spécifiques, sont plus spécifiques à un certain type de maladie ou à un type particulier de population, et permettent d'étudier de manière plus fine la qualité de vie. [32]

L'échelle spécifique présente une plus grande sensibilité aux changements.

En ce qui concerne d'endométriose une échelle de qualité de vie apportera deux utilités:

- « Dans la recherche (évaluer impact de la maladie, tester thérapeutiques, comparer des thérapeutiques, étude médicoéconomique) » ; [32]
- « Dans la pratique clinique (décision de traitement, adaptation du traitement, suivi de l'efficacité du traitement). » [32]

Plusieurs questionnaires de qualité de vie ont été utilisées dans différentes revues, pour mesurer la qualité de vie des patientes endométriosiques, les échelles génériques les plus employées étaient : la SF-36, sa version courte SF-12 et l'EQ-5D, alors que très peu d'échelles spécifiques ont été utilisées. Or, pour une meilleure sensibilité l'EHP-30 (*Endometriosis Health Profile*, une échelle spécifique) a démontré sa supériorité par rapport au SF-36. [32]

« EHP-30, est une échelle répondant aux exigences, de la mesure de qualité de vie des patientes que ce soit pour la pratique clinique ou la recherche. Cependant, l'EHP-30 est une échelle longue qui devient peu pratiquée en routine, comme en recherche. Il a été rapporté que la mesure de l'état de santé était souvent limitée par la "consommation de temps" qu'elle engendre et par une difficulté d'interprétation par les praticiens. » [32]

La version courte de ce questionnaire est disponible "*Endometriosis Health Profile 5*" EHP-5, et qui existe en version française.

3. LES SIGNES EVOCATEURS DE L'ENDOMETRIOSE A L'EXAMEN CLINIQUE

3.1 EXAMEN DU VAGIN AU SPECULUM

L'observation des lésions bleutées au spéculum du vagin, est un signe important du diagnostic. Cet aspect pathologique n'est pas l'unique signe à rechercher, car les lésions peuvent se présenter sous des formes frustes et moins caractérisées. [7] Pour pallier cela, il faut « rechercher au niveau du cul-de-sac vaginal postérieur, un aspect irrégulier, rougeâtre, saignant facilement au contact, et, une zone apparaissant épaisse, cartonnée et moins mobile ». [7]

3.2 TOUCHER VAGINAL

Au toucher vaginal, il faut chercher la palpation de nodule au niveau des ligaments utérosacrés ou au niveau du cul-de-sac de Douglas. [33] Dans certains cas, seuls des signes frustes seront observés :

- « Une latéro-déviaton du col utérin ;
- Une asymétrie des ligaments utérosacrés avec non pas un nodule mais un aspect irrégulier, induré et tendu ». [7]

Il faut aussi rechercher, une douleur à la mise en tension des ligaments utérosacrés.

« 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 ». [31][33]

3.3 LE CAS SPECIFIQUE D'ENDOMETRIOSE PELVIENNE PROFONDE

Il existe une relation entre la présence de dysménorrhées intenses et l'endométriose qui sont considérées comme le symptôme douloureux le plus précoce dans l'endométriose profonde. [31] « En cas de présence de dysménorrhées isolées, sans autre symptôme douloureux, ni souhait de grossesse immédiate, la recherche d'une endométriose n'est pas recommandée en cas d'efficacité de la contraception hormonale sur les douleurs » [31]. Cependant, « 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 ». [31]

- Un examen clinique normal, ne permet pas d'exclure le diagnostic d'endométriose profonde, « la rentabilité des examens cliniques augmente lorsqu'ils sont réalisés pendant les menstruations » [7]
- Les résultats de l'examen clinique varient en fonction de la localisation des lésions, or, au spéculum, des lésions évocatrices d'endométriose sont retrouvées dans la moitié des cas, « lorsqu'il existe une infiltration du tiers supérieur de la face postérieure du vagin, ce taux est significativement inférieur en cas d'atteinte digestive ou des ligaments utérosacrés. De même, la palpation au toucher vaginale d'un nodule ou d'une infiltration douloureuse est observée significativement plus fréquente en cas d'atteinte vaginale que lorsque les lésions sont plus haute situées au niveau des ligaments utérosacrés. » [7]

D'après ces observations, les lésions d'endométriose profondes sont situées non pas au niveau de la cloison recto-vaginale, mais au-dessus et infiltrent les ligaments

utérosacrés et le fond du cul-de-sac de Douglas, avec parfois une infiltration digestive. [7] Donc, « l'endométriose profonde est rétrocervicale infiltrant un ou plusieurs organes suivants : ligaments utérosacrés, tiers supérieur de la paroi vaginale postérieure, rectum ou urètre ». [7]

La mise en évidence de signes évocateurs à l'examen au speculum ou à la palpation de l'aire rétrocervicale, permet le diagnostic de l'endométriose profonde. Dans ce cas, l'échographie endovaginale est une technique performante pour affirmer le diagnostic.

3.4 LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES OU PARACLINIQUES

3.4.1 LES EXAMENS DE PREMIERE INTENTION

L'échographie pelvienne par voie endovaginale est tout à fait adaptée afin d'explorer la partie antérieure du pelvis (endométriose vésicale, endométriome ovarien) [7]. Le diagnostic d'endométriome peut se faire par un échographiste non-expert en endométriose. Après la ménopause, le diagnostic d'endométriome doit se poser avec prudence, pour ne pas méconnaître une tumeur maligne. « En cas de masse ovarienne indéterminée (non typique d'endométriome) en échographie, une nouvelle échographie par un expert ou la réalisation d'une IRM pelvienne sont recommandées » [33]. La recherche d'endométriose profonde chez les patientes présentant un endométriome est recommandée, car la présence d'endométriomes est associée à une fréquence élevée de lésions d'endométriose profonde. [31]

L'orientation de la sonde, fait que l'échographie endovaginale est peu performante pour faire le diagnostic et le bilan d'extension des lésions endométriosiques de localisation postérieure (ligaments utérosacrés, tiers supérieur de la face postérieure du vagin, recto-sigmoïde, uretère).[7]

3.4.2 LES EXAMENS DE DEUXIEME INTENTION

« Les examens en seconde intention pour la recherche de l'endométriose sont l'examen pelvien orienté, réalisé par un clinicien référent, l'échographie endovaginale faite par un échographiste référent, et IRM pelvienne. Ils sont recommandés pour évaluer l'extension de l'endométriose, prévoir la prise en charge spécialisée, ou s'il existe une discordance entre les symptômes évocateurs ou localisateurs d'endométriose et des examens de première intention négatifs ». [33]

L'expérience de l'opérateur, influence la performance de l'échographie pelvienne dans le diagnostic de l'endométriose.[33] En présence d'une lésion profonde bien caractérisée en échographie, en plus des signes évocateurs (douleur, infertilité), le diagnostic de l'endométriose profonde peut être retenu. [33] En cas d'absence de lésion visible à l'échographie, le diagnostic de l'endométriose profonde ne peut être éliminé. [33] La plus grande supériorité d'IRM (ou RMN) par rapport aux autres examens, est qu'elle offre la possibilité d'effectuer en un temps, un bilan complet des compartiments antérieurs et postérieurs du pelvis. Cette notion est importante, car les lésions d'endométriose profonde sont plus fréquemment situées dans le compartiment postérieur du pelvis qui est souvent mal exploré par l'échographie endovaginale, et parce que, en cas d'endométriose vésicale, il existe une atteinte postérieure dans 35 à 40% des cas.

L'IRM pelvienne est plus sensible et moins spécifique pour le diagnostic de l'endométriose profonde infiltrant les ligaments utérosacrés du vagin, cette sensibilité est moindre pour diagnostiquer une infiltration digestive. [7]

« IRM permet la détection de localisations spécifiques, comme l'atteinte des paramètres ou bien des localisations digestives extra-pelviennes, l'échographie endovaginale réalisée par un opérateur référent en endométriose est plus sensible que l'IRM pour le diagnostic de l'endométriose du rectum et de la charnière recto-sigmoïdienne ». [33]

3.4.2.1 LES CRITERES DE QUALITE DE L'IRM PELVIENNE

Les recommandations se basent sur des séquences multi-planaires en T2 et T1 avec et sans saturation de graisse, pour faire le diagnostic de l'endométriose pelvienne : [33]

- L'injection du gadolinium est une option pour caractériser une masse annexielle complexe [33]
- L'opacification du vagin ou du rectum est recommandée en cas d'absence de préparation digestive préalable. [33]
- Il est plus intéressant de faire acquisition à vessie semi-pleine, pour ne pas gêner l'interprétation. [33]
- « Le compte rendu de l'examen (IRM ou échographie) doit décrire la taille des lésions, et, les localisations anatomiques de l'endométriose visibles à l'examen ». [33]

3.4.2.2 LE DEROULEMENT DES EXAMENS

Dans l'endométriose pelvienne profonde, le diagnostic peut être confirmé par IRM pelvienne interprétée par un radiologue référent et/ou l'échographie pelvienne de deuxième intention réalisée par un médecin échographiste référent. [33]

La réalisation d'une échographie pelvienne par un référent ou IRM pelvienne est recommandée avant l'exérèse de l'endométriose pelvienne profonde, afin de mieux prévoir d'autres gestes chirurgicaux nécessitant une prise en charge multidisciplinaire. [33]

3.4.3 LES EXAMENS DE TROISIEME INTENTION

3.4.3.1 L'ECHOENDOSCOPIE RECTALE (EER)

L'échoendoscopie rectale est une technique plus performante pour le diagnostic et le bilan des lésions d'endométriose pelviennes profondes postérieures.[7] En effet, EER est plus intéressante que l'IRM pelvienne et que l'échographie endovaginale dans le diagnostic de l'atteinte de la musculature recto-sigmoïdienne et dans l'évaluation de la distance à la marge anale.[32] L'intérêt de l'EER, est qu'il s'agit d'un examen fiable pour diagnostiquer une infiltration de la paroi digestive. Cette particularité est importante, et va conditionner la technique chirurgicale d'exérèse. [31] Pour le diagnostic de l'endométriose pelvienne digestive du rectosigmoïde et iléo-cæcale, le colo-scanner (colo-CT) sera plus adapté. [33]

3.4.3.2 ENDOMETRIOSE URINAIRE : ECHOGRAPHIE RENALE OU IRM

La recherche d'une dilatation uretéro-pyélocalicielle est fortement recommandée lors de découvertes d'une endométriose pelvienne profonde. En effet, on retrouve une dilatation pyélocalicielle dans 50 à 60% des endométrioses urinaires, dans 5% des endométrioses pelviennes postérieures et, dans 11% des cas lorsque l'infiltration des lésions est supérieure à 3cm. [33]

Dans le cas d'une dilatation uretéro-pyélocalicielle en lien avec l'endométriose, un avis spécialisé serait plus intéressant pour l'étude du retentissement rénal. [31]

« L'échographie rénale ou l'IRM avec des coupes hautes sur les loges rénales permettent de dépister de façon fiable les dilatations pyélocalicielles » [33]

3.4.3.3 LA CYTOSCOPIE

La cystoscopie permet le diagnostic visuel des lésions d'endométriose par la mise en évidence de lésions typiques du type nodulaire rouge ou bleuâtre dans la moitié des cas.

Aucune étude n'a comparé la performance de la cystoscopie par rapport à l'échographie et l'IRM.

Lors de l'apparition de douleur pelvienne chronique associée à des symptômes urinaires du bas appareil et avec une suspicion d'endométriose, IRM ou l'échographie de référence sont performantes afin d'explorer une atteinte vésicale ou urétérale de l'endométriose.

IRM ou l'échographie sont recommandées en première intention. [31]

« En cas d'endométriose vésicale diagnostiquée et, en fonction des données de l'IRM ou de l'échographie, la cystoscopie peut être réalisée pour évaluer la distance entre les orifices urétéraux et les bordures du nodule afin de planifier l'approche chirurgicale la plus appropriée. » [31]

3.4.4 LA COELIOSCOPIE DIAGNOSTIQUE EN CAS D'ENDOMETRIOSE

3.4.4.1 LE PRINCIPE DE LA COELIOSCOPIE

« La coelioscopie permet de visualiser l'intérieur de la cavité abdominale à l'aide d'une caméra. Cette technique, inventée en France par le Pr **R. Palmer** puis développée par **Ma. Bruhat** et son équipe, a été une véritable révolution technologique, puisqu'elle permet de réaliser la plupart des interventions de chirurgie gynécologique sans avoir à ouvrir la paroi abdominale. Elle présente de ce fait de nombreux avantages, permettant une réduction des douleurs postopératoires, du risque infectieux et sur le plan esthétique, elle limite les cicatrices abdominales. De plus, la durée d'hospitalisation est réduite par rapport à une intervention « conventionnelle » par laparotomie ». [39]

3.4.4.2 LA TECHNIQUE OPERATOIRE

L'opération se déroule sous anesthésie générale, l'abdomen est gonflé avec du gaz carbonique par l'intermédiaire d'une aiguille ou d'un trocart (tube creux) mis en place

sous l'ombilic. « Cette insufflation est indispensable pour visualiser l'intérieur de la cavité abdominale et repousser l'intestin ».[39]

Ce trocart va servir à l'introduction d'une fibre optique reliée à une caméra (chirurgie « vidéo-assistée »).[39] « Les images de l'intérieur de la cavité abdominale sont transmises sur un écran visible par le chirurgien et ses aidants. D'autres trocarts de 5 à 10 mm sont ensuite introduits à travers la paroi afin de pouvoir y glisser des instruments (pincés, ciseaux, instruments de coagulation...) nécessaires à la réalisation de l'intervention chirurgicale ». [39]

La durée de la procédure sera établie en fonction du geste réalisé, environ de 30 minutes (vérification de la perméabilité des trompes) à plusieurs heures (intervention pour prolapsus ou pour cancer).[39]

« Une sonde urinaire sera posée en début d'intervention et retirée le jour même ou le lendemain. Après l'intervention, la patiente passe environ deux heures en salle de réveil puis elle retourne dans sa chambre. » [39]

Mise à part, les effets secondaires possibles de l'anesthésie (nausées, vomissements, somnolence...), certaines sensations désagréables peuvent survenir dans la période postopératoire : il s'agit le plus souvent des phénomènes douloureux, principalement au niveau abdominal mais pouvant s'étendre aux épaules, au 2^e ou 3^e jour. Ils sont liés à la présence du gaz (CO₂) résiduel qui irrite le péritoine. [39]

« La sortie a lieu le jour même pour les procédures les plus simples, et jusqu'à quatre à cinq jours après l'intervention pour les procédures les plus lourdes ». [39]

3.4.4.3 LES INDICATIONS DE LA TECHNIQUE **DANS L'ENDOMETRIOSE**

Lorsque les éléments d'imagerie objectivent une endométriose sur des éléments caractéristiques (kyste et/ou lésions profondes), la réalisation d'une cœlioscopie uniquement dans le but de confirmer le diagnostic n'est pas recommandée. [31]

Pour les lésions d'endométriose superficielle, L'IRM et l'échographie pelvienne ne permettent pas de faire un diagnostic satisfaisant. [31] « La cœlioscopie diagnostique peut être indiquée en cas de suspicion clinique d'endométriose alors que les examens préopératoires n'en ont pas fait la preuve. »

Dans la prise en charge des douleurs ou de l'infertilité, il serait plus utile de faire la cœlioscopie. [31]

3.4.4.4 L'EXPLORATION COELIOSCOPIQUE

En raison de la multifocalité de l'endométriose, l'exploration comprend : [40]

- Un examen visuel des gouttières pariétocoliques ;
- Des coupes diaphragmatiques ;
- Du foie
- De l'épiploon
- Du tube digestif sacré
- De cul de sac de Douglas
- De l'utérus, des trompes
- Des ovaires
- Des fossettes ovariennes et des uretères ;

Une description de la normalité est aussi recommandée. « Une iconographie (photos et/ou schéma descriptif précis des lésions) ou un enregistrement sont conseillés. » [40]

Le CNGOF (le collège national des gynécologues et obstétriciens français) recommande depuis 2007, un compte rendu opératoire de la coelioscopie diagnostique contenant :

- « Une description précise du type des lésions et de leur étendue en surface
- L'infiltration en profondeur et les adhérences des lésions
- La taille, le type, la localisation et l'extension de toutes les lésions endométriosiques ainsi que les adhérences ». [40]

3.4.4.5 LA CLASSIFICATION COELIOSCOPIQUE DE L'ENDOMETRIOSE

Le CNGOF juge utile d'utiliser les classifications à disposition, permettant ainsi une standardisation des descriptions et du langage.

Il n'existe aucune étude comparative permettant de privilégier une classification en particulier.

La *classification revised American Society of Reproductive Medicine (rASRM)*, l'évolution de la classification American Fertility Society (**AFS**) est la plus connue et la plus utilisée. Mais elle semble peu reproductible et mal corrélée avec les symptômes et la fertilité. Elle permet uniquement la description des lésions péritonéales pelviennes,

ovariennes et les adhérences. [40] » La part rétropéritonéale de l'endométriose profonde n'est pas prise en compte. Les atteintes endométriosiques de l'intestin, du système urinaire, du vagin, du col et extra-pelviennes ne sont pas intégrées dans la classification ». [40]

La classification **Enzian** révisée peut être utilisée pour compléter la classification (**rASRM**). Elle comprend :

- « Les éléments rétro-péritonéaux antérieurs (vagin et cloison recto-vaginale) » [40]
- « Latéraux (ligaments utérosacrés, paramètres et uretères) » [40]
- « Et postérieurs (rectum et côlon sigmoïde) » [40]

En revanche, cette classification ne peut pas être corrélée avec les symptômes et la fertilité. C'est une classification plus utilisée dans les pays germaniques et peu diffusée dans la communauté internationale. La classification de **Chapron C** est plus centrée sur l'endométriose profonde antérieure et postérieure, est moins complète que la classification **Enzian**. [40]

3.4.4.6 LES RECOMMANDATIONS LORS D'UNE COELIOSCOPIE DIAGNOSTIQUE

Lors de la réalisation d'une cœlioscopie diagnostique pour suspicion d'endométriose, une description exhaustive et précise de la cavité abdomino-pelvienne et des types de lésions doit être faite, dans le but de corrélérer les symptômes avec la pathologie et de guider la prise en charge thérapeutique. [40] « L'utilisation des classifications **rASRM** et **Enzian** est encouragée pour décrire l'étendue de l'endométriose ». [40]

« 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 ». [40]

Cependant « 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, 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 infertilité ». [31]

« Les biopsies sur péritoine sain ne sont pas recommandées » [31] ; « Il est possible de réaliser dans le même temps opératoire la phase diagnostique et la phase thérapeutique

de l'endométriose. Cependant, en cas de situation complexe et/ou en fonction du niveau d'expérience de l'opérateur, il peut être préférable de renoncer à un traitement chirurgical qui pourrait être incomplet ou non adapté à l'information préopératoire de la patiente, afin de compléter le bilan et d'envisager la prise en charge par un opérateur expérimenté ».[31]

3.4.5 LA FERTILOSCOPIE

Il s'agit d'une technique chirurgicale endoscopique durant laquelle un endoscope (appelé fertioscope) est introduit à l'intérieur de la cavité pelvienne, au niveau du cul-de-sac de Douglas déjà rempli par du sérum physiologique. [41]

La majorité des études ont évalué la fertioscopie en cas d'infertilité inexplicée. Dans cette situation la fertioscopie est faisable avec un taux de succès supérieur à 90% et un taux de complications entre 0.9% et 3%. L'utérus rétroversé est associé à une majoration du risque d'échec de la procédure. La sensibilité de la fertioscopie pour le diagnostic d'endométriose est inférieure à celle de la coéloscopie. [40]

L'endométriose est sous-évaluée par la fertioscopie comparativement à la coéloscopie. La fertioscopie peut être envisagée en cas d'infertilité inexplicée chez des patientes sans utérus rétroversé, sans antécédent de chirurgie pelvienne, et, sans endométriose profonde suspectée. [40]

La fertioscopie n'est pas recommandée pour le diagnostic de l'endométriose. [33]

II. LES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX ET CHIRURGICAUX DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'ENDOMETRIOSE

Chez les femmes ayant une endométriose asymptomatique la prescription d'un traitement hormonal en absence de demande de contraception, n'est pas recommandée.

Pour mieux orienter le choix du traitement, il faut prendre en compte les contre-indications, les effets indésirables potentiels, les traitements antérieurs et l'avis de la patiente. [33]

1. LES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX DANS L'ENDOMETRIOSE DOULOUREUSE

1.1 CONTRACEPTION PAR ESTROPROGESTATIFS

Le traitement médical hormonal visant à obtenir une aménorrhée (contraceptifs oraux estroprogestatifs "COP" monophasique en continu, progestatifs, danazol ou analogue de la GnRH) est recommandé dans le but de l'amélioration des dysménorrhées, des dyspareunies et des douleurs chroniques.[33][42]

« L'effet potentiellement réversible du traitement sur la douleur est lié à un effet suppressif du traitement et non pas curatif. Cet effet suppressif peut être maintenu pendant la durée du traitement, mais les symptômes douloureux peuvent réapparaître dans les mois suivant l'arrêt du traitement ». [42] Les études sont insuffisantes afin de souligner le bénéfice d'une administration continue de la COP chez les patientes non infertiles, mais qui souffrent d'une endométriose douloureuse, en dehors du contexte de chirurgie et de la dysménorrhée intense. [33]

1.2 LES PROGESTATIFS

L'efficacité significative du système intra-utérin au lévonorgestrel (SIU au LNG), de la contraception au désogestrel, et de l'implant à l'étonogestrel dans la diminution des douleurs de l'endométriose a été clairement démontrée. [33] En revanche, aucune donnée récente n'a été publiée, pour l'acétate de chlormadinone, le nomégestrol et la médrogestone dans la prise en charge de l'endométriose. [33]

Tableau 7: Les progestatifs ayant l'AMM (autorisation de mise sur le marché) pour traiter d'endométriose et utilisés en France en 2020, d'après e-Vidal [43]

Les progestatifs ayant AMM dans l'endométriose et posologie	
Chlormadinone 5 ou 10 mg (Lutéran)	Traitement continu
Médrogestone 5 mg (Colprone)	1 à 3 comprimés /jour du 5 ^{ème} au 25 ^{ème} jour ou traitement continu
Dydrogestérone 10 mg (Duphaston)	3 comprimés /jour traitement continu ou discontinu du (5 ^{ème} au 25 ^{ème} jour du cycle)
Orgamétil (Lynestrérol) [27]	1 à 2 comprimés / jour en continu, pendant au moins 6 mois
Diénogest 2 mg (Visanne) comprimé	1 comprimé /jour, sans interruption, à heure fixe.
Diénogest 2 mg (Dimetrum) comprimé	1 comprimé / jour, sans interruption, à heure fixe.

Tableau 8: Efficacité de chaque traitement sur la douleur, d'après Collinet P et al. [33]

TRAITEMENT	EFFICACITE SUR LA DOULEUR EVALUATION SUR ECHELLE EVA	PLUS DE PRECISIONS
Système intra-utérin au Lévonorgestrel à 52mg	Diminution de 6 points sur 10	Aucune donnée pour le SIU au LNG à 13.5mg
Désogestrel	Diminution de 2 points sur 10 à 6 mois de traitement	Satisfaction des patientes
L'implant à l'étonogestrel	Une efficacité prouvée à 6 et 12 mois de traitement	Satisfaction des patientes
Le progestatif DMPA inj (Acetate de medroxyprogesterone retard) [44]	Diminution des symptômes chez 80 à 90% des patientes traitées	Maintien de l'efficacité à 6 mois après la fin des traitements
Dydrogestérone	Pas de preuve	
DiénoGEST	Efficacité sur la douleur prouvée via un placebo	Une persistance de la réduction des symptômes à 12 mois après arrêt du traitement Il bénéficie de l'AMM, mais non remboursable en France.

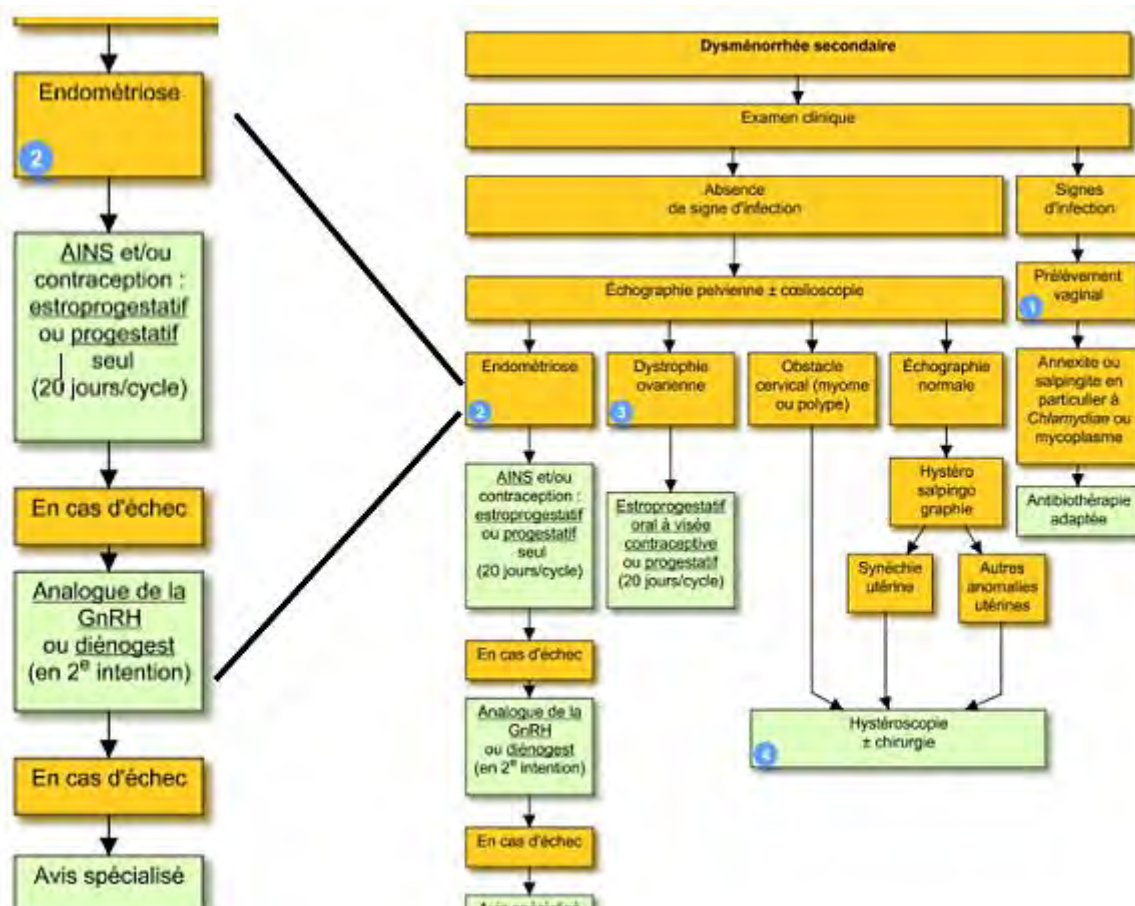
Concernant l'efficacité sur les scores de douleurs et la qualité de vie, aucune différence n'a été trouvée entre le diénoGEST et les GnRHa.

1.3 LES ANALOGUES DE GnRH OU GnRHA

Les agonistes de la GnRH ont montré une efficacité sur l'endométriose douloureuse, avec une diminution de l'EVA globale de 3 à 6 points à 10 mois de traitement. [33].

L'association systématique de l'*add-back therapy* en cas de traitement par les agonistes de la GnRH au-delà de trois mois, permet de réduire la perte minérale osseuse et d'améliorer la qualité de vie sans perte de l'effet thérapeutique attendu. [37] L'*add-back therapy* est l'association d'un macroprogestatif et d'un estrogène, ce qui permet de réduire la baisse de la densité minérale osseuse (DMO) à 12 mois, cette combinaison est supérieure à un macroprogestatif seul. [33]

Figure 9: Les recommandations de la prise en charge de l'endométriose, d'après e-Vidal [43]



« Les traitements hormonaux recommandés en première intention, dans la prise en charge de l'endométriose douloureuse, et en absence de contre-indication, sont les contraceptifs estroprogestatifs ou le SIU au LNG à 52mg ». [33]

Selon les recommandations de l'arbre décisionnel ci-dessus, l'utilisation d'un progestatif de type norpregnane : nomégestrol, chlormadinone ou promégestone, 20 jours par cycle (dose antiovulatoire contraceptive), est possible lorsque les AINS et contraception estroprogestative ne sont pas suffisamment efficaces ou contre indiqués.

Dans les formes sévères, un traitement hormonal en deuxième intention est possible, il s'agit des contraceptifs microprogestatifs oraux au désogestrel, l'implant à l'étonogestrel, les GnRHa en association à une add-back thérapie, le diénogest. [33]

Selon l'arbre décisionnel (**e-Vidal**), le diénogest est un traitement de 2^{ème} intention après échec et/ou en relais des analogues de la GnRH.

Tableau 9: Les analogues de GnRH ayant AMM dans l'endométriose

Les analogues de GnRH ayant AMM dans l'endométriose et posologie	
Triptoréline LP 11.25 mg (Décapeptyl) Injection	Une injection à renouveler tous les 3 mois
Triptoréline 3 mg LP(Décapeptyl) Injection	Une injection à renouveler toutes les 4 semaines
Leuproréline acétate 3.75 mg LP(Enantone) Injection	Une injection SC ou IM toutes les 4 semaines pour un traitement max de 6 mois
Leuproréline acétate 11.25 mg LPb (Enantone) Injection	Une injection SC ou IM tous les 3 mois.
Triptoréline acétate 3.75 mg Lp (Gonapeptyl) Injection	Une injection SC ou IM tous les 28 jours
Nafareline acétate 200 µg (Synarel 0.2 mg/dose) pulvérisation nasale	Une pulvérisation dans une narine le matin et une pulvérisation dans l'autre narine le soir

Autre hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale (par inhibition de la synthèse et la libération des gonadotrophines hypophysaires FSH et LH) : Danazol 200 mg, gélule : 2 à 4 gélules par jour en 2 ou 3 prises. Une durée de traitement en continu pendant 3 à 6 mois.

1.4 TRAITEMENT HORMONAL DE L'ENDOMETRIOSE DOULOUREUSE CHEZ L'ADOLESCENTE

Les adolescentes ne sont guère épargnées par l'endométriose, surtout que la découverte de la maladie est souvent tardive chez les jeunes adultes, il est donc nécessaire, d'être vigilant au moindre symptôme évocateur chez les adolescentes à risque.

Etant donné la tolérance de la contraception estropogestative ou micropogestative, ainsi que leur efficacité sur la dysménorrhée et sur les douleurs de l'endométriose, la contraception est recommandée en première intention chez l'adolescente.[33]

En cas d'échec ou d'inefficacité, il est recommandé de demander un avis spécialisé afin de définir la meilleure stratégie diagnostique et thérapeutique à adopter. [33]

Les traitements à base d'analogue de GnRH, ont montré, leur efficacité dans la réduction des phénomènes douloureux, selon de nombreuses études observationnelles et contre un placebo. [45]

La dysménorrhée est généralement améliorée dans plus de 95% des cas, la dyspareunie dans 73 à 95% des cas, et les autres types de douleurs dans plus de 80% des cas. [45] La prise en charge de la douleur a été améliorée de manière équivalente par les analogues avec ou sans *add-back therapy*. [45]

Les analogues de la GnRH, sont efficaces dans les lésions sévères.

Chez l'adolescente ces traitements à base d'analogue de GnRH ne sont pas recommandés avant l'âge de 16 ans, principalement à cause de leur impact osseux. [45]

Tableau 10: Traitements ayant AMM uniquement dans la dysménorrhée en France en 2020, d'après e-Vidal [43]

Les progestatifs ayant AMM dans la dysménorrhée	
Chlormadinone 5 ou 10 mg (Lutéran)	Nomégestrol 5 mg (Lutenyl)
Progestérone 100 ou 200 mg (Estima/ Progestan)	Médrogestone 5 mg (Colprone)
Dydrogestérone 10 mg (Duphaston)	Promégestone 0.250 ou 0.500 mg (Surgestone)

Les progestatifs qui ont uniquement une indication dans la prise en charge de la dysménorrhée, sont utilisés en hors AMM dans l'endométriose.

1.5 TRAITEMENTS ANTALGIQUES

Les antalgiques tels que le paracétamol ou les opioïdes de palier 2 et 3, ne sont pas utilisés dans la prise en charge de la douleur de l'endométriose, aucune étude n'a évalué leur efficacité.[33] Cependant, compte tenu du mécanisme inflammatoire de l'endométriose, plusieurs patientes ont recours aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). La prescription au long cours des AINS n'est pas recommandée, en raison des effets secondaires importants gastriques et rénaux.

La gabapentine et l'amitryptiline ont un intérêt dans le traitement de douleurs pelviennes chroniques, mais ils n'ont pas été spécifiquement évalués dans l'endométriose douloureuse, qui peut pourtant, avoir un mécanisme pathologique neuropathique. [33] Aucune donnée n'est disponible sur l'efficacité des régimes alimentaires.

Tableau 11: Traitements anti-inflammatoires utilisés dans la dysménorrhée en France en 2020, d'après e-Vidal [43]

Les traitements anti-inflammatoires ayant AMM dans la dysménorrhée	
Ibuprofène 400 mg (Antarene/ advimed...)	Acide ménémaïque 250 mg (Ponstyl)
Naproxène sel de Na (Antalnox) 550 mg/ APRANAX 275 mg	Acide tiaprofenique 100 ou 200 mg (Flanid)
Dexkétoprofène trométamol 12.5 ou 25 mg (Enantyum)	Flurbiprofène 100 mg (Antadys/ Cebutid)
Diclofénac 25 ou 50 mg (voltarène)	Alminoprofene 300 mg (Minalefene)

1.6 TRAITEMENTS NON MEDICAMENTEUX

Les plantes médicinales et l'aromathérapie n'ont pas été étudiées dans l'endométriose douloureuse.

La supplémentation par antioxydant et vitamines a été très peu évaluée. [33]

L'utilisation des herbes chinoises semble démontrer dans certaines circonstances de leur utilisation, une efficacité modérée. [33]

L'acupuncture, l'ostéopathie et le yoga semblent avoir des bienfaits sur la qualité de vie des patientes ayant des douleurs liées à l'endométriose. [33]

La neurostimulation transcutanée (TENS) a montré son intérêt dans les dysménorrhées primaires, mais aucune démarche n'a évalué le TENS dans l'endométriose. [33]

La relaxation type Jacobson (contraction-décontraction musculaire) a été évaluée chez des patientes chinoises souffrant d'endométriose, et qui semble avoir un bénéfice sur l'anxiété et la qualité de vie. [33]

La prise en charge de la douleur chronique, doit être globale et multidisciplinaire, afin d'assurer une amélioration de l'état des patientes, et une meilleure réponse aux traitements.

2. LES TRAITEMENTS CHIRURGICAUX DE L'ENDOMETRIOSE

Le traitement chirurgical dépend du degré de l'atteinte et de la localisation des lésions d'endométriose, des attentes de la patiente, le désir d'une grossesse, de l'efficacité et des effets indésirables du traitement médicamenteux, de l'intensité et la caractérisation de la douleur.

RECOMMANDATION :

« En cas d'échec du traitement initial, de récurrence, ou d'atteintes de plusieurs organes par l'endométriose, une concertation médico-chirurgicale et pluridisciplinaire est recommandée, la voie d'abord coelioscopique est recommandée pour le traitement chirurgical de l'endométriose. » [33]

2.1 PRISE EN CHARGE DE L'ENDOMETRIOSE PELVIENNE MINIME A LEGERE

Dans cette catégorie, l'utilisation des techniques d'exérèse et de destruction semble avoir la même efficacité pour l'amélioration des douleurs. [33]

Il y a possibilité d'augmenter les chances d'avoir une grossesse spontanée, chez des patientes infertiles ayant une endométriose minime ou légère (stade I et II ASRM), si les lésions sont traitées par exérèse ou destruction, associé à l'adhésiolyse. [33]

Il est recommandé de traiter ces lésions quand elles sont découvertes lors d'une coelioscopie réalisée dans le cadre de douleurs abdomino-pelviennes, la réduction des douleurs a été montrée à court et moyen terme. [33] Cependant, « en cas de découverte de lésions minimales à légère chez une patiente asymptomatique, il n'est pas recommandé de traiter ces lésions, car rien ne prouve qu'elles évoluent vers une

maladie symptomatique ». [46] Aucun intérêt n'existe à traiter ces lésions lorsqu'elles sont de découverte fortuite. [46]

Les barrières anti-adhérentielles sont utilisées afin de permettre une réduction des scores d'adhérences postopératoires, mais, le bénéfice clinique en matière de réduction du risque de douleurs ou d'infertilité n'a pas été encore déterminé par les études cliniques de bonne qualité. [46]

2.2 L'ENDOMETRIOME OVARIEN ET LES TECHNIQUES CHIRURGICALES

La présence d'endométriomes isolés est très rare, sa fréquence est de l'ordre de 1% des cas. Les kystes ovariens sont responsables de l'infertilité, de douleurs, une récurrence est souvent observée, et ils répondent très mal aux stimulations ovariennes en assistance médicale à la procréation (AMP). [47]

Les pratiques chirurgicales sur les endométriomes touchent la réserve ovarienne, soit par exérèse soit par la destruction du parenchyme ovarien qui entoure le kyste, avec des effets négatifs sur la fertilité postopératoire. Ce risque est plus important en cas d'endométriomes volumineux, récidivants ou bilatéraux. [33]

Dans le traitement chirurgical des endométriomes, la voie d'abord de référence est la coelioscopie, cette voie d'abord est plus avantageuse car elle permet une réduction des complications postopératoires, des douleurs postopératoires, de la durée d'hospitalisation et du coût, par rapport à laparotomie. [33]

2.2.1 LA KYSTECTOMIE INTRA-PERITONEALE COELIOSCOPIQUE

Est la technique de référence dans la prise en charge chirurgicale des endométriomes. Dans certains cas, la kystectomie pour endométriome peut conduire à une ovariectomie partielle ou totale selon les difficultés opératoires. [33] « En absence de plan de clivage, il est préférable d'abandonner la kystectomie si la patiente souhaite préserver son ovaire ». [33]

2.2.2 LA PONCTION ECHOGUIDEE SIMPLE

« L'aspiration échoguidée simple, consiste à réaliser sous-guidage échographique par voie vaginale, une ponction ovarienne à l'aide d'une aiguille 18G avec aspiration du contenu du kyste endométriosique ». Le risque infectieux est de 1.3%. Le taux de

récidive après ponction échoguidée simple est estimé entre 28.9 et 91.5%. [47] « Une aspiration répétée des kystes peut réduire le taux de récurrence et constituer une alternative, notamment dans le cas des endométriomes ovariens récidivants ». [47]

Avec cette technique, une persistance de la douleur et /ou une récurrence des endométriomes a été constatée, donc la ponction échoguidée simple n'est pas recommandée en première intention chez les femmes douloureuses. [33]

2.2.3 LA SCLEROTHERAPIE A L'ETHANOL (EST)

« La sclérothérapie à l'éthanol a été largement utilisée au Japon depuis les travaux d'Akamatsu et al [48] en 1988. Cette technique a été initialement développée pour traiter des kystes bénins survenant sur plusieurs organes, tels que la thyroïde, la parathyroïde, le foie, le rein, ou la rate. L'EST a montré son efficacité et sa reproductibilité dans ces indications ». [47]

« La technique est basée sur l'effet sclérosant de l'éthanol sur les cellules sécrétantes des parois kystiques ». [47] L'évaluation du traitement par cette technique dans la prise en charge des kystes endométriosiques, conclut à des taux de récurrence inférieurs à 15% pour un suivi moyen de 12 mois, ces taux sont inférieurs à ceux de la ponction simple et comparables à ceux de la chirurgie. [47]

LE PRINCIPE DE LA TECHNIQUE

La technique a été décrite en France par Yazabeck et al. [49]

« Un lavage, rinçage du kyste est effectué deux ou trois fois avec un volume de sérum physiologique égal au volume aspiré. De l'éthanol stérile à 96% est ensuite instillé très lentement dans le kyste aspiré. Le protocole décrit tient compte d'une possible prise en charge consécutive en fécondation in vitro (FIV) et nécessite de ce fait une aspiration complète de l'éthanol au bout de 10 minutes de contact avec la paroi kystique ». [47]

Un échec d'aspiration peut survenir dans environ 3% des cas. [47]

Tout kyste non homogène ne doit pas être ponctionné, car le risque d'une aspiration incomplète est plus important. [47]

« L'EST, est contre indiquée en cas d'infection tuboovarienne récente, d'infection vaginale active non traitée, ou de traitement anticoagulant à dose thérapeutique.

La sclérothérapie à l'éthanol est principalement utilisée dans le traitement des kystes endométriosiques récidivants de taille inférieure à 7cm ou avant une prise en charge en FIV ». [47]

Il n'existe pas d'essais randomisés permettant de la comparer à la kystectomie.[47]

2.2.4 LA TECHNIQUE DESTRUCTIVE PAR COAGULATION BIPOLAIRE

La kystectomie intrapéritonéale a montré sa supériorité par rapport à la technique destructive par coagulation, en termes de dysménorrhées, dyspareunies, douleurs pelviennes non menstruelles, récurrences des endométriomes. Un taux de grossesse spontanée postopératoire supérieur chez les patientes infertiles et un taux de réponse ovarienne aux gonadotrophines supérieur en cas de kystectomie.[47]

En raison des résultats inférieurs de cette technique, elle n'est pas recommandée dans la prise en charge des endométriomes.

2.2.5 LA TECHNIQUE DE VAPORISATION (LASER ET PLASMA)

« Cette technique peut être réalisée seule (après un prélèvement histologique), ou après la réalisation d'une kystectomie partielle jusqu'au hile, la vaporisation est alors réalisée sur la portion restante du kyste. » [47] En raison d'un manque d'études de bon niveau de preuve comparant la kystectomie à la destruction au laser ou à l'énergie plasma, ces techniques ne sont pas recommandées. [47]

2.3 ENDOMETRIOSE PELVIENNE PROFONDE

Les lésions de l'endométriose profonde sont en général fibreuses et moins sensibles aux traitements hormonaux, ce qui fait de la chirurgie le traitement de choix. Deux arguments sont en faveur de la chirurgie : [42]

- L'exérèse des implants et l'efficacité sur les douleurs ;
- L'amélioration des douleurs observée chez plus de 70% des patientes qui bénéficient d'une exérèse des lésions d'endométriose profonde. [42]

« La chirurgie d'exérèse complète des endométrioses profondes avec conservation utéro-ovarienne est un traitement efficace de l'endométriose profonde ». [42]

Le moment de la réalisation de la chirurgie n'est pas documenté, plusieurs arguments sont contre le retard du geste chirurgical en cas d'endométriose profonde

symptomatique, qui reste une pathologie évolutive, les stades sévères sont souvent le résultat de l'aggravation d'un stade inférieur. [42]

Le geste chirurgical devient plus compliqué et plus morbide lorsqu'il s'agit d'une endométriose profonde avec une infiltration du rectum ou des uretères.[42]

2.3.1 L'ENDOMETRIOSE PELVIENNE PROFONDE VESICALE

Le traitement chirurgical de choix dans l'endométriose profonde infiltrant la vessie est la cystectomie partielle, qui peut aujourd'hui être réalisée par voie coelioscopique.[7]

Cette technique est plus efficace à long terme sur la réduction des symptômes douloureux et sur le risque de récurrence avec un faible taux de complications sévères.[33]

« La résection d'un nodule vésical uniquement par voie transurétrale n'est pas recommandée, puisqu'elle ne concerne que la partie intra-vésicale de la lésion et non l'infiltration adjacente du myomètre ou des ligaments ronds, et expose ainsi à un taux plus élevé de récurrences ». [33]

2.3.2 L'ENDOMETRIOSE PROFONDE DES URETERES

Les techniques proposées pour la prise en charge des lésions d'endométriose urétérale sont :

- Des techniques conservatrices (urétérolyse) ;[33]
- Ou des techniques radicales (résections urétérales avec anastomose termino-terminale) ou (résection urétérale et réimplantation vésicale). [33]

Cette prise en charge est efficace sur la diminution des symptômes douloureux, de la dilatation des voies urinaires supérieures et sur le risque de récurrence avec un taux de complications sévères bas.[33]

« En cas d'endométriose urétérale et le recours aux techniques radicales (anastomose, réimplantation), une prise en charge par une équipe chirurgicale multidisciplinaire (gynécologique et urologique) est recommandée. Compte tenu du risque de sténose de l'anastomose urétéro-urétérale ou du site de réimplantation urétéro-vésicale et du risque d'atrophie rénale progressive paucisymptomatique » [33], une surveillance postopératoire par imagerie est justifiée.

2.3.3 L'ENDOMETRIOSE PROFONDE AVEC ATTEINTE DIGESTIVE

« La prise en charge chirurgicale des nodules d'endométriose postérieure avec atteinte rectale ou du sigmoïde fait appel aux techniques de chirurgie large, avec ou sans conservation utéro-ovarienne ». [42] La technique chirurgicale utilisée est la coelioscopie ou laparotomie, ce sont des techniques opératoires complexes et difficiles nécessitant des opérateurs expérimentés et la participation des chirurgiens digestifs [42].

Dans la prise en charge d'endométriose profonde au niveau digestif, il est important de définir ce que l'on entend par endométriose digestive.

« Les lésions de la séreuse sans infiltration de la musculuse ne doivent pas être considérées comme de véritables endométrioses digestives. Ces lésions superficielles ne justifient aucun geste digestif spécifique. Ces lésions sont secondaires aux adhérences pelviennes associées responsables des comblements, plus ou moins important du cul-de-sac de Douglas, dans un contexte d'endométriose profonde infiltrant les ligaments utérosacrés et/ou le tiers supérieur de la face postérieure du vagin. Cette précision permet d'expliquer l'existence dans des séries comptabilisant parfois un nombre important de patientes présentant une endométriose profonde, qu'il soit possible d'effectuer un traitement coelio-chirurgical exclusif sans réaliser de geste digestif ». [7]

En revanche, les patientes présentant une véritable endométriose digestive avec une infiltration de la musculuse, la prise en charge sera différente. Deux paramètres semblent essentiels à prendre en compte :

- Le caractère multifocal de l'atteinte digestive observé dans près de 40% des cas. La présence d'une infiltration digestive multiple, nécessite plus une indication de laparotomie que de coelochirurgie [7]
- Dans près de 70% des cas, les lésions d'endométriose digestive ne sont pas isolées, elles sont associées à d'autres localisations d'endométriose profonde, ce qui mène à la réalisation de gestes spécifiques associés au niveau des ligaments utérosacrés, du vagin, de la vessie et/ou de l'uretère. [7]

D'autres paramètres sont à prendre en considération : [7]

- « Les antécédents chirurgicaux de la patiente »
- « L'existence et l'importance du processus adhérentiel pelvien » ;
- « La taille de la ou des lésions d'endométriose digestive »

- « La distance des lésions d'endométriose digestive par rapport à la marge anale »
- « La profondeur de pénétration des lésions endométriosiques dans la paroi digestive ». [7]

La majorité des patientes présentant une véritable endométriose digestive, sont traitées par laparotomie. La coelochirurgie a montré son efficacité pour un grand nombre de patientes, cependant, il reste de nombreuses indications à effectuer par laparotomie notamment en cas d'endométriose digestive dont les lésions sont isolées et unifocales, dans seulement 20% des cas.[7]

2.3.3.1 ATTEINTE COLORECTALE

Chez les patientes présentant une endométriose colorectale, la voie d'abord coelioscopique est aussi efficace que laparotomie dans l'amélioration des douleurs à la défécation et de la qualité de vie postopératoire. [33]

« La voie d'abord coelioscopique comparée à laparotomie permet une réduction ;

- De la consommation de morphiniques
- Des pertes sanguines
- Des complications postopératoires graves et une amélioration des résultats en termes de grossesses spontanées. » [33]

La chirurgie pour l'endométriose colorectale a pour but la diminution de l'intensité des symptômes gynécologiques, digestifs et généraux et l'amélioration de la qualité de vie.[33]

Les techniques utilisées pour l'exérèse chirurgicale d'une endométriose colorectale sont : [33]

- Shaving rectal ;
- De résection antérieure discoïde ;
- De résection segmentaire.

La réalisation d'une technique chirurgicale conservatrice shaving ou résection discoïde, permettrait une diminution du risque de complications postopératoires et d'améliorer les scores de la qualité de vie gastro-intestinale par rapport à la résection segmentaire, mais avec un risque de récurrence supérieur.[33]

2.3.3.2 LES RISQUES DE LA RESECTION SEGMENTAIRE

« La résection segmentaire colorectale pour endométriose, augmente le risque de sténose postopératoire symptomatique nécessitant une prise en charge chirurgicale ou endoscopique supplémentaire ». [33]

« Dans le cadre de la chirurgie de l'endométriose du bas-rectum (moins de 5 cm de la ligne pectinée) par résection discoïde ou segmentaire, surtout en cas de colpectomie associée, le risque de fistule recto-vaginale augmente par rapport aux localisations plus hautes ». [33]

Les patientes doivent être informées des complications postopératoires lors de la prise en charge chirurgicale de l'endométriose colorectale. Dans le cas de l'intervention au niveau du bas-rectum, afin de prévenir les complications liées à la survenue d'une fistule, la réalisation d'une déviation digestive temporaire (iléostomie ou colostomie) doit être discutée et la patiente doit recevoir une information et une éducation préopératoire adaptée.[33]

Dans le cas d'une endométriose digestive avec atteinte colorectale, la mise en place d'une chirurgie incomplète laissant en place la lésion digestive, augmente le taux de récurrences des douleurs postopératoires et diminue le taux de grossesses postopératoires.[33]

L'application des barrières anti-adhérentielles autour de l'anastomose digestive, lors d'une endométriose profonde n'est pas recommandée, car elle favorise la survenue de complications postopératoires graves. [33]

2.3.4 L'HYSTERECTOMIE CONSERVATRICE OU AVEC ANNEXECTOMIE BILATERALE

Les hystérectomies sont réalisées chez les femmes sans désirs de grossesse ou celles qui ne sont plus en âge de procréer.[42] L'hystérectomie avec résection des lésions d'endométriose, avec ou sans annexectomie bilatérale, peut être proposée dans le but de réduire le risque des récurrences et les réinterventions par rapport à la résection seules des lésions d'endométrioses.[33]

« En tenant compte des effets défavorables multiples de la ménopause précoce sur l'espérance et la qualité de vie, la conservation ovarienne doit être discutée avec la patiente en cas d'hystérectomie pour endométriose profonde. L'utilisation d'un traitement hormonal de la ménopause (THM) ne semble pas augmenter les symptômes

d'endométriose après castration chirurgicale. Le THM peut être proposé chez les femmes ménopausées opérées d'une endométriose. » [33]

2.3.5 L'ENDOMETRIOSE EXTRA-PELVIENNE : PARIETALE, DIAPHRAGMATIQUE, THORACIQUE

En tenant compte de la prévalence de l'atteinte pelvienne associée à 50-80% des cas, une consultation gynécologique en cas de découverte d'endométriose thoracique est fortement recommandée. En vue de l'efficacité du traitement chirurgical, il peut être proposé chez les patientes symptomatiques porteuses d'une endométriose pariétale, thoracique ou diaphragmatique. [33]

2.3.6 L'ENDOMETRIOSE DES RACINES NERVEUSES ET DU NERF SCIATIQUE

« L'endométriose profonde peut comprimer ou infiltrer les racines sacrées ou le tronc du nerf sciatique, entraînant des symptômes nerveux somatiques (territoire du nerf sciatique ou pudendal) ou végétatifs (vésicaux, colorectaux ou vaginaux) à caractère cyclique. Quelques cas rapportés par des experts, observent une efficacité de la chirurgie sur les douleurs. » [33]

« En absence d'envahissement ou d'engrainement des nerfs par l'endométriose, les techniques de préservation des nerfs pelviens végétatifs améliorent la fonction mictionnelle postopératoire ». [33] Il est donc recommandé, de préserver les nerfs végétatifs pelviens à chaque fois que cela est possible au cours de la chirurgie pelvienne pour endométriose. [33]

3. TRAITEMENTS HORMONAUX ET CHIRURGICAUX

3.1 TRAITEMENTS HORMONAUX AVANT LA CHIRURGIE

« Avant la chirurgie, il n'y a pas de preuves permettant de recommander systématiquement un traitement hormonal préopératoire, dans le seul but de prévenir le risque de complication chirurgicale, de faciliter la chirurgie, ou de diminuer le risque de récurrence de l'endométriose ». [33]

3.2 TRAITEMENTS HORMONAUX APRES LA CHIRURGIE

« En absence de souhait de grossesse, il est recommandé de prescrire un traitement hormonal postopératoire, afin de réduire le risque de récurrence douloureuse de l'endométriose, et d'améliorer la qualité de vie des patientes ». [33]

TROISIEME PARTIE : COMPLICATIONS DE L'ENDOMETRIOSE

I. INFERTILITE CHEZ LES FEMMES

ENDOMETRIOSIQUES

L'endométriose n'est pas entièrement responsable de l'infertilité, la relation entre l'endométriose et l'infertilité, n'est pas entièrement prouvée en vue des connaissances actuelles. Il est impossible d'estimer de façon objective l'impact de l'endométriose sur l'infertilité, et encore moins en fonction de l'importance de l'atteinte endométriosique, même si les formes sévères semblent entraîner plus d'infertilité. [50]

« Guidice et Kao, ont fait une large revue des publications, qui montrent que l'endométriose affecterait 6 à 10% de la population, 25 à 50% des femmes infertiles ont de l'endométriose, et 30 à 50% des femmes endométriosiques sont infertiles ». [50]

Hughes et al, ont observé que le taux de conception par cycle était diminué (2-10%) par rapport à la population générale (15-20%). [50]

L'endométriose ne semble pas être un facteur d'infertilité absolue. En effet, selon une étude prospective randomisée "ENDOCAN", de Marcoux S et al. [51] il a été démontré, que chez des femmes non opérées et non traitées, le taux de grossesse était de 20% dans l'année suivant la cœlioscopie. Ce taux correspond aux patientes atteintes uniquement d'une endométriose légère ou minime. Alors, que pour les patientes atteintes d'endométriose modérée ou sévère, non traitées et non opérées, Admson et al, ont trouvé un taux de conception de 5%. [50]

« L'endométriose est un facteur d'hypofertilité majeur en cas d'endométriose avancée, et un facteur d'hypofertilité relatif en cas d'endométriose légère ». [50]

1. UNE APPROCHE EPIDEMIOLOGIQUE

Une approche épidémiologique est très difficile à faire dans un contexte de reproduction naturelle, c'est pourquoi, les études ont été faites dans des conditions extraphysiologiques, en particulier lors de FIV (fécondation in vitro) ou de stimulation de l'ovulation. Voici les principales conclusions retenues :

« La stimulation de l'ovulation après chirurgie d'endométriose améliore sensiblement les résultats de la chirurgie » [50] avec un taux de réussite qui passait de 30 à 50% lors de la stimulation par *follicle stimulating hormone* (FSH) et de 30 à 40 % lors de la stimulation par citrate de clomifène. [50]

Une baisse de la réserve ovarienne en cas d'endométriose, particulièrement en cas d'endométriome a été observée. Il s'agit d'un recueil ovocytaire diminué lors de FIV pour endométriose par comparaison aux autres indications. [50]

- Des études plus anciennes faites en FIV, sans stimulation de l'ovulation, retrouvaient des taux de recueil ovocytaires, des taux de fécondation et des taux de grossesse très bas. [50]
 - FIV, avec stimulation de l'ovulation, on note un taux de fécondation un peu abaissé par rapport aux autres indications, on parle donc, d'une qualité ovocytaire dite médiocre. Le développement embryonnaire est aussi de moins bonne qualité, qui se traduit par un nombre de blastomère plus faible à J2-J3 et un potentiel de blastulation diminué. Cet aspect variable, montre un impact non homogène de l'endométriose. [50]
 - L'implantation n'est pas forcément altérée en cas d'endométriose. Lors de FIV et en cas de transfert d'embryons de bonne qualité, les taux de grossesse sont similaires à ceux retrouvés dans les autres indications, voire légèrement supérieurs, hors d'adénomyose. [50]
 - Après FIV, une augmentation du taux de fausses couches a été constatée.[50]
- « Cette physiopathologie reste mal comprise. Malgré, l'existence d'un impact de l'endométriose sur la folliculogénèse, son mécanisme n'est pas expliqué et semble variable et inconstant. » [50]

2. LA CHIRURGIE DE L'ENDOMETRIOSE DANS LE CADRE D'UNE INFERTILITE

L'acte chirurgical se fait de préférence par voie cœlioscopique, les objectifs de la chirurgie sont les suivants : [50]

- Faire une adhésiolyse de toute la zone pelvienne ;
- Retirer ou détruire les kystes ovariens ;
- Retirer ou détruire les lésions superficielles ;
- La réalisation de l'ablation des nodules sous-péritonéaux.

Ce type d'intervention chirurgicale peut être simple, lorsqu'il s'agit de la coagulation de lésions d'endométriose superficielle. Cependant, en cas de lésions profondes, surtout si des organes sont touchés, l'intervention peut devenir très complexe, avec risque de

complications hémorragique ou fistule. La fréquence des complications majeures dans les cas sévères est estimée entre 1 et 3%. [50]

3. PRISE EN CHARGE DE L'INFERTILITE

Il a été montré que la prise de traitement "anti-endométriose", après la chirurgie, qu'il s'agisse d'agoniste de la *Gonadotropin Releasing Hormone* (GnRH), de progestatifs ou de dérivés des progestatifs androgéniques, est inutile car cela n'augmente pas les chances de grossesse à long terme, mais retarde l'apparition des grossesses, et tous ces produits sont sources d'effets indésirables (prise de poids, hirsutismes, bouffées de chaleur). [51]

Des études plus récentes avec des anti-aromatases ou les antagonistes du GnRH sont arrivées à la même conclusion. [50]

En outre, la stimulation de l'ovulation par gonadotrophines ou par citrate de clomifène a montré une efficacité dans plusieurs publications non randomisées. [50]

Afin d'augmenter les chances d'une grossesse, le choix se fait souvent entre stimulations de l'ovulation, insémination intra-utérine, FIV et deuxième chirurgie. [50]

II. LE RISQUE CANCEREUX CHEZ LES FEMMES **ATTEINTES D'ENDOMETRIOSE**

1. LE RISQUE ONCOLOGIQUE DANS L'ENDOMETRIOSE

Le cancer de l'ovaire occupe le 5^{ème} rang des cancers chez la femme en Europe. « Le cancer ovarien du type épithélial est la forme histologique la plus fréquente ». [52]

Quatre sous-types épithéliaux sont distingués : [52]

- Les formes séreuses ;
- Mucineuses ;
- Endométrioides
- A cellules claires.

L'origine ovarienne du cancer de l'ovaire était retenue pendant très longtemps, jusqu'à l'apparition de nouvelles théories s'appuyant sur des preuves histopathologiques et moléculaires mettant en évidence les trompes de Fallope.[52] En effet, « une séquence carcinogénique tubaire a été démontrée comme pouvant être à l'origine du cancer

séreux de haut garde. La trompe de Fallope pourrait aussi être impliquée dans les deux types de cancers liés à l'endométriose, en relation avec le reflux menstruel ». [52]

L'association entre endométriose et cancer de l'ovaire a été mise en place depuis les études de Sampson en 1925. Des études épidémiologiques avec de larges cohortes ont confirmé cette association significative, entre endométriose et des sous-types histologiques de cancer de l'ovaire, les cancers à cellules claires et les cancers endométrioïdes, regroupés sous l'acronyme EAO *"Endometriosis associated ovarian cancer"*. [53]

2. DES PREUVES EPIDEMIOLOGIQUES

L'endométriose bénigne présente des caractéristiques néoplasiques dans son développement, que ce soit dans sa croissance, son potentiel d'infiltration, son extension parfois à distance d'allure métastatique, et sa très fréquente récurrence malgré des traitements chirurgicaux et/ou hormonaux récurrents. [52] Selon, plusieurs études de cohortes sur la relation endométriose-EAO, Van Gorp et al. [54] ont montré que la prévalence de l'endométriose est de 19% (5-43%) dans les cancers endométrioïdes et de 36% (11-70%) dans les cancers à cellules claires, alors qu'elle est à 4.5% dans les séreux de haut garde, et 1.4% dans les mucineux.[52]

Il faut noter que malgré de nombreuses caractéristiques sont partagées entre l'endométriose et les EAO, la prolifération des lésions reste extrêmement contrôlée dans l'endométriose et semble aboutir à de la fibrose.[5] Ce qui peut expliquer le fait que l'association endométriose et cancer à cellules claires ou endométrioïdes ne dépasse pas 1/3 des cas. Les voies de carcinogénèse des cellules claires et endométrioïdes sont soit liées à l'endométriose, soit à la séquence cystadnômes/adénofibromes, puis tumeurs borderlines, soit à l'association endométriose et adénofibrome. [52]

Le risque relatif de développer un cancer de l'ovaire chez des patientes ayant des lésions endométriosiques a été évalué dans la méta-analyse de Pearce CL et al. [55] regroupant 7911 cancers de l'ovaire et 13226 témoins issus de 13 études. [52] Les résultats montrent un risque significatif de développer un cancer de l'ovaire à cellules claires ou endométrioïdes (respectivement, OR 3.05; IC 95% : 2.43-3.84) et OR 2.04; IC95% : 1.67-2.48), contrairement aux séreux de haut grade et aux mucineux. En revanche, un risque statistiquement significatif est noté pour les cancers séreux de bas grade, les auteurs ont fait l'hypothèse que ces cancers séreux de bas grade proviennent

d'une origine tubaire par endosalpingiose avec des mécanismes physiopathologiques communs à ceux de l'endométriose. [52]

La transformation maligne de l'endométriose ne concerne que 0.7 à 1.6% des patientes, en tenant en compte que l'endométriose évolue depuis longtemps. Le seuil est d'au moins dix années d'évolution. [52]

3. DES PREUVES HISTOPATHOLOGIQUES ET MOLECULAIRES

Des lésions d'endométriose atypique ont été mises en évidence au sein des EAOC, en se basant sur des critères histologiques suivants : présence d'hyperplasies ou d'atypies cytologiques, cytoplasme hyperéosinophile, augmentation du ratio nucléocytoplasmique, noyau hyperchromatique avec un pleiomorphisme modéré à important, prolifération cellulaire et stratification épithéliale. [52]

« Cette endométriose atypique est retrouvée dans 61 à 100% des EAOC, mais aussi dans 1 à 2% des endométrioses bénignes sans cancer associé. Cette lésion est encore mal connue et son diagnostic reste difficile ». [52]

La séquence carcinogénique aurait un point de départ endométriosique, en partant d'une endométriose d'allure bénigne puis, sous l'effet du stress oxydatif et de l'inflammation chronique évolue vers l'endométriose atypique et enfin apparition des cancers du type EAOC. [52]

Une deuxième séquence est possible, il s'agit de passage direct de l'endométriose d'allure bénigne vers les EAOC.[52] Quelle que soit la séquence carcinogénique, des mécanismes moléculaires semblent impliqués dans la transformation maligne. [52]

4. LES MARQUEURS MOLECULAIRES

En 2010, des marqueurs moléculaires reliant l'endométriose bénigne, endométriose atypique et EAOC ont été mis en évidence.

- « La mutation du gène *adenine-thymine-rich interactive domain containing protein 1A* (ARID1A), ce gène est localisé en 1p36, c'est un gène suppresseur de tumeur, remodeleur de la chromatine et il appartient au complexe SWI/SNF ». [52] Ce complexe est un régulateur de facteur de transcription, qui a pour fonction la réparation des dommages à l'ADN via la phosphorylation de l'histone H2AX. Les EAOC ne sont pas caractérisés par une importante instabilité génétique,

contrairement aux séreux à haut grade, mais la dérégulation du remodelage de la chromatine serait responsable des perturbations du cycle cellulaire. Les altérations génétiques possibles peuvent être des formes, de faux-sens, des insertions, des délétions ou des mutations tronquées. [52]

ARID1A, code pour une protéine, la BAF250a, la perte d'expression de cette protéine est statistiquement corrélée avec la mutation ARD1A. La perte d'expression de cette protéine a été observée dans 46% des cancers à cellules claires, 30% des cancers endométrioïdes mais dans aucun des séreux de haut grade. Cette mutation est aussi retrouvée dans 30 à 40% des endométrioses atypiques et dans 15 à 20% des endométrioses ovariennes d'allure bénigne. En conséquence, ARID1A et sa protéine BAF250, pourraient servir de marqueur d'intérêt précoce dans la carcinogenèse de l'endométriose vers EAO. [52]

Une mutation isolée d'ARID1A, n'est pas suffisante pour aboutir à un EAO, d'autres altérations génétiques sont sûrement associées.[52]

- « La voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR intervient dans la prolifération, l'apoptose et la régulation du cycle cellulaire. Elle est activée dans 32% à 46% des cancers à cellules claires et dans 12% à 40% des cancers endométrioïdes mais aussi dans l'endométriose bénigne et atypique ». [52]
- Une mutation du gène PI3K a été retrouvée dans 43% des cancers à cellules claires, la même mutation était présente dans 90% des lésions d'endométriose atypique adjacente et dans 60% des lésions d'endométriose non atypique. De ce fait, la voie de signalisation PIK/AKT/mTOR est activée de manière précoce et elle pourrait permettre de discriminer les lésions d'endométriose à risque évolutif des lésions purement bénignes. [52]

Il a été observé une interaction et une coexistence précoce des mutations d'ARID1A et PI3K dans plusieurs cancers, 40% des carcinomes à cellules claires avaient des mutations de la voie PIK3CA, et sur ces mêmes carcinomes, 71% avaient également une mutation ARID1A. Donc, l'association des mutations PI3KCA et ARID1A était retrouvée dans 100% des lésions d'endométriose bénignes adjacentes et dans 83% des endométrioses atypiques. Une hypothèse a été émise que la mutation d'ARID1A serait responsable des altérations épigénétiques au niveau des cellules précancéreuses. La mutation associée de la voie PI3K activerait le potentiel oncogénique. Il existe aussi des interactions fines, ARD1A pouvant réguler la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR.[52]

- Un autre marqueur moléculaire, le PTEN, un co-régulateur de la voie PI3K, qui intervient dans les réparations des dommages à l'ADN. L'inactivation de PTEN est retrouvée dans 8 à 40% des cancers à cellules claires, 20% des cancers endométrioïdes et jusque dans 20.6% des endométriomes bénins. L'inactivation du gène suppresseur de tumeurs PTEN est un événement précoce dans la carcinogenèse des EAOC ». [52]
- C-MET, un récepteur du facteur de croissance hépatocytaire HGF, ayant pour localisation le chromosome 7q21-31, il appartient à la famille des récepteurs de la tyrosine-kinase et peut activer divers facteurs de transduction et de transcription dont la voie PI3K. Il est surexprimé dans 27 à 37% des cancers à cellules claires de l'ovaire, quand il est exprimé dans ce type de cancer, il est retrouvé dans 67% des lésions d'endométriose atypiques adjacentes. Cependant, il n'est pas retrouvé dans l'endométriose bénigne. [52]
- « Hepatocyte nuclear factor-1 β (HNF-1 β), est un facteur de transcription qui intervient dans le métabolisme du glucose, sa mutation peut être responsable d'un type particulier du diabète de type 2, le diabète Maturity Onset Type Diabetes of the Young (MODY). En cancérologie, ce facteur est surexprimé dans 65% des cancers de l'ovaire à cellules claires, alors qu'il est retrouvé que dans 6% des cancers endométrioïdes. Il est également amplifié dans 33% des lésions d'endométrioses bénignes et 53% des endométrioses atypiques ». [52]
- En plus de la fonction anti-apoptotique, le véritable rôle de HNF-1 β dans la séquence carcinogénique endométriose, endométriose atypique, et cancer à cellules claires a été récemment défini. Il s'agit d'un mécanisme d'action qui semble répondre à l'effet Warburg, qui correspond au déclenchement de la glycolyse, permettant la prolifération cellulaire malgré le stress oxydatif et l'inflammation chronique qui sont liés à l'endométriose. [52]

Les voies moléculaires décrites ne sont pas aussi fréquentes, et d'autres voies de signalisation pourraient être impliquées dans la genèse des EAOC. [52]

À la suite du séquençage génomique de sept carcinomes à cellules claires et des lésions d'endométriose d'allure bénigne associés, des profils moléculaires mutationnels identiques sur toutes les lésions précédentes ont été identifiés. Ces résultats prouvent l'existence de plusieurs types moléculaires d'endométriose. Certains avaient même une

histologie standard rassurante, auraient déjà les mutations qui peuvent conduire au cancer. [52]

5. UNE APPROCHE CLINIQUE

Au stade d'endométriose bénigne, la prise des traitements telle que la contraception orale (CO), a démontré son efficacité dans la diminution du risque de transformation maligne.[52] D'après une méta-analyse, le risque du cancer reste diminué tant que la durée de prise des CO est longue, avec un effet rémanent même après l'arrêt de la CO. Il faut noter une réduction du risque de cancer avec 5 années de prise des CO, à 27.1% pour les cancers endométrioïdes, 21.3% pour les cancers à cellules claires, et 20.9% pour les types séreux. [52]

L'effet protecteur de la contraception orale vient de son effet anti-inflammatoire, de l'inhibition de l'ovulation et/ou de la sécrétion des gonadotrophines mais aussi probablement de la diminution du reflux tubaire menstruel et du stress oxydatif. [52]

Aux stades des EAOC, les cancers de l'ovaire à cellules claires sont caractérisés par une relative chimiorésistance aux sels de platine et ils ont un mauvais pronostic. La mise en évidence des voies de signalisations moléculaires spécifiques aux EAOC pourrait aboutir au développement de thérapies ciblées, en particulier sur le complexe SWI/SNF et ARID1A mais aussi la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR ou encore la voie c-MET. [52]

6. UNE APPROCHE CHIRURGICALE

A ce jour, il n'y a pas de données sur le risque de cancer en fonction du statut des patientes opérées ou non opérées de l'endométriose, également en fonction du type d'intervention réalisée (technique chirurgicale, type d'énergie utilisée). En revanche, l'âge de la patiente semble être une variable importante, les patientes ayant l'endométriose et âgées de plus de 50 ans ont un risque d'EAOC plus élevé que les femmes de même âge sans endométriose, et que les femmes de moins de 30 ans ayant l'endométriose. Ces résultats restent à suggérer d'opérer les patientes de plus de 50 ans, avant même l'apparition de la ménopause. [52]

La découverte des biomarqueurs, ARID1A en particulier, est une bonne façon qui pourrait aider dans la distinction des patientes à risque potentiel de dégénérescence maligne de celles qui n'évolueront pas vers le cancer. [52]

Ces patientes particulières, dites à risque, peuvent bénéficier d'une surveillance clinique et échographique (+/- IRM) à long terme, y compris après la ménopause. [52]

Plusieurs études proposent la ligature des trompes de Fallope ou une salpingectomie bilatérale prophylactique chez les patientes présentant une endométriose, et n'ayant plus de désir de grossesse, afin de stopper le reflux menstruel. En effet, la ligature des trompes empêcherait le reflux tubaire de facteurs carcinogéniques et pro-inflammatoires, et protégerait l'ovaire et la trompe du stress oxydatif chronique et, permettrait de réduire le risque de transformation maligne des endométriomes ovariens. [52]

Le risque de développer d'EAOC, après la ligature tubaire est significativement diminué. Ces hypothèses restent des propositions pour instant, et ne font pas l'objet de consensus, et ne doivent pas rentrer dans la pratique quotidienne en dehors du protocole de recherche. [52]

En conclusion, il existe une association épidémiologique entre l'endométriose et certains sous-types rares de cancer de l'ovaire (EAOC), avec un risque relatif modéré. Il reste à confirmer le lien de causalité entre l'endométriose et ces cancers, même les études moléculaires ne sont pas assez puissantes pour démontrer ce lien.[5] Néanmoins, en attendant la validation des marqueurs moléculaires, afin de différencier les groupes à risques, ces patientes devraient bénéficier d'une surveillance clinique et échographique étroite et prolongée tant qu'elles présenteraient les critères à risque.[52]

CONCLUSION

Les connaissances actuelles, ainsi que les travaux de plusieurs professionnels de santé, chercheurs, médecins, et professeurs, ont permis de mettre la lumière sur cette maladie dont la physiopathologie est si complexe. De nombreuses patientes sont touchées par l'endométriose, il est donc de notre devoir de pouvoir leur apporter de l'aide et des solutions, afin d'alléger leur souffrance, et le poids de la maladie qui pèse sur leur vie de femme. Ces patientes ont besoin d'un accompagnement permanent, depuis la prise en charge de leur symptomatologie, par des traitements médicamenteux ou chirurgicaux. Dans ce dernier cas, il est important de surveiller des éventuelles récurrences par tous les moyens disponibles.

Cet accompagnement doit aussi être plus présent en cas d'expression de désir de grossesse par les patientes, en leur apportant de l'aide afin de pallier les difficultés liées à la maladie. Il est important de les rassurer par rapport aux éventuels cancers ovariens qui peuvent se développer.

Les patientes présentant des tableaux d'endométriose profonde, et récurrente, nécessitent un suivi thérapeutique méticuleux, et une prise en charge pluridisciplinaire. L'aspect psychologique est très important pour ces patientes, dont la vie n'est pas toujours facilitée par la maladie.

Il est possible de faire un diagnostic précoce aux jeunes filles dont les mères ou les sœurs ont des formes sévères de l'endométriose, afin que la prise en charge soit plus précoce et donc plus efficace.

Le pharmacien d'officine est en première ligne, il est important qu'il puisse suspecter une endométriose par simple échange, en posant quelques questions, et de conseiller sa patiente de consulter afin de ne pas passer à côté d'une prise en charge précoce. La discussion au comptoir, des traitements, des effets indésirables, et des interrogations que peuvent avoir les patientes, peut les rassurer et les motiver pour continuer à se battre. De cette manière, le pharmacien participe indirectement à l'observance des traitements de ses patientes. Pour cela, il pourrait être intéressant d'inclure l'endométriose dans les futures formations des pharmaciens d'officine.

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Dumont A, Collinet P, Merlot B, Aberel A, Rubod C, Robin G. Physiopathologie de l'endométriose. EMC-Gynécologie. 2017, Volume 12 n°4, 149-A-05. Doi :10.1016/S0246-1064(17)65070-9
- [2]. Fritel X. Les formes anatomocliniques de l'endométriose, Endometriosis anatomoclinical entities. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 2007, volume 36, numéro 2, 113-118. Doi: 10.1016/j.jgyn.2006.12.003
- [3]. Texte des recommandations. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2007, volume 36, numéro 2, 186-190. Doi :10.1016/j.jgyn.2006.12.018
- [4]. Koninckx PR. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain, Fertil Steril 1991 ; 55 :759-65
- [5]. Borghese B, Santulli P, Marcellin L, et al. Définition, description, formes anatomocliniques, pathogénèse et histoire naturelle de l'endométriose, RPC Endométriose CNGOF-HAS. Defenition, description, clinicopathological features, pathogenesis and natural history of endometriosis : CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines. Gynecologie Obstétrique Fertilité & Sénologie, 2018, volume 46, numéro3, 156-167. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2018.02.017>
- [6]. Guo s-w, Wang Y. The prevalence of endometriosis in women with chronic pelvic pain. Gynecol obstet invest 2006, 62(3) : 121-30
- [7]. Chapron C, Dubuisson J. B, Chopin N, et al. L'endométriose pelvienne profonde : prise en charge thérapeutique et proposition d'une "classification chirurgicale. Deeply infiltrationg endometriosis : management and proposal for a "surgical classification". Gynécologie Obstétrique et Fertilité. 2003, volume 31, numéro3, 197-206. Doi :10.1016/S1297-9589(03)00045-6
- [8]. Koks CA, Groothuis PG, Dunselman GA, et al. Adhesion of shed menstrual tissue in an in-vitro model using amnion and peritoneum : a light and electron microscopic study. Hum reprod 1999 ; 14 :816-22
- [9]. Bricou A, Borghese B, Batt R E, et al. Etude de la distribution anatomique des lésions endométriosiques : un argument majeur en faveur de la participation de la théorie de la régurgitation dans la physiopathologie de l'endométriose. How does pertineal fluid flow influence anatomical distribution of endometriosis lesions ? Gynécologie Obstétrique et Fertilité. 2009, volume 37, Issue 4, 325-333. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2008.12.009>

- [10]. Signorile PG, Baldi F, Bussani R et al. Embryologic origin of endometriosis : analysis of 101 human female fetuses. *J Cell Physiol* 2012 ; 227 :1653-6
- [11]. Borghese B, Vaiman D, De Ziegler D, et al. Endométriose et génétique : les gènes sont-ils responsables de la maladie ? Endometriosis and genetics : what responsibility for the genes ? *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la reproduction*. 2010, volume 39, numéro 3, 196-207. Doi.10.1016/j.jgyn.2010.03.006
- [12]. Sinaii N. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis : a survey analysis. *Hum Reprod* 2002 ; 17 :2715-24
- [13]. Casetra D, et al. Endometriosis allergic or autoimmune disease : pathogenetic aspects-a case control study. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2016 ;43 :354-7
- [14]. Ribatti D. the discovery of endometrial progenitor cells. An historical review. *Leuk Res* 2007 ;31 :439-44
- [15]. Ashara T. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997 ;275 :964-7
- [16]. Koninckx PR. Dioxin pollution and endometriosis in Belgium. *Hum Reprod* 1994,4 :1001-2
- [17]. Gardner GH, et al. The histogenesis of endometriosis ; recent contribution. *Obstet Gynecol* 1953 ;(6) :615-37
- [18]. Frey GH. The familial occurrence of endometriosis ; report of five instances and review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 1957 ; 73(2) :418-21
- [19]. Stefansson H, Geirsson RT, Steinthorsdottir V, et al. Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis. *Hum Reprod* 2002 ;17 :555-9
- [20]. Moen MH. Endometriosis in monozygotic twins. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994 ; 73 :59-62
- [21]. Hadfield RM, Mardon HJ, Barlow DH, et al. Endometriosis in monozygotic twins. *Fertil Steril* 1997 ;68 :941-2
- [22]. Treloar SA, et al. Genomewide linkage study in 1,176 affected sister pair families identifies a significant susceptibility locus for endometriosis on chromosome 10q26. *Am J Hum Genet* 2005 ;77 :365-76.
- [23]. Painter JN. Genome-wide association study identifies a locus at 7p15.2 associated with endometriosis. *Nat Genet* 2011 ;43 :51-4
- [24]. Kamina P, Demondion X, Richer JP, Scépi M, Faure JP. Anatomie clinique de l'appareil génital féminin. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et médicales Elsevier SAS, Paris), Gynécologie, 10-A-10, 2003, 28p.*

- [25]. Moen MH, et al. Histologic confirmation of endometriosis in different peritoneal lesions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992 ;71 :337-42
- [26]. Mettler L, et al. Accuracy of laparoscopic diagnosis of endometriosis. *JSL* 2003 ;7 :15-8
- [27]. Remoue L, Fauvet R. Endométriose génitale et extragénitale. *AKOS (Traité de Médecine)*, [3-1340]. Doi : 10.1016/S1634-6939(07)45157-2
- [28]. Bazot M, Thomassin-Naggra I, Bendifallah S, Poncelet E, Rousset P, Daraï E. Imagerie de l'endométriose. Critères diagnostiques. *Radiologie et imagerie médicale : Génito-urinaire-Gynéco-obstétricale-Mammaire*. 2020, volume 33, n°2. Doi : 10.1016/S1879-8543(19)4
- [29]. Nisolle M, Pasleau F, Foidart J. M. L'endométriose extragénitale. *Extragenital endometriosis. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2007, volume 36, numéro2, 173-178. Doi : 10.1016/j.jgyn.2006.12.010
- [30]. Service de chirurgie thoracique. Disponible sur : <https://www.chuv.ch/fr/chirurgie-thoracique/cht-home/patients-et-famille/nos-techniques/operations-de-la-plevre/>. (Consulté le 15/11/2019)
- [31]. Fauconnier A, Borghese B, Huchon C, et al. Epidémiologie et stratégie diagnostique, RPC Endométriose CNGOF-HAS. *Epidemiology and diagnosis strategy : CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines. Gynécologie Obstétrique Fertilité et Sénologie*. 2018, volume 46, Issue3, 223-230. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2018.02.012>
- [32]. Huchon C, Aubry G, Ploteau S, et al. Signes spécifiques cliniques évocateurs de l'endométriose (hors adénomyose) et questionnaires de symptômes, de douleur et qualité de vie, RPC Endométriose CNGOF-HAS. *Specific clinical signs suggestive of endometriosis (excluding adenomyosis) and questionnaires of symptoms, pain, and quality of life: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines. Gynécologie Obstétrique Fertilité et sénologie*. 2018, volume 46, Issue 3, 248-255. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2018.02.022>
- [33]. Collinet P, Fritel X, Revel-Delhom C, et al. Prise en charge de l'endométriose: recommandation pour la pratique clinique CNGOF-HAS (texte court). *Management of endometriosis: CNGOF-HAS practice guidelines (short version)*. *Gynécologie Obstétrique Fertilité et Sénologie*. 2018, volume 46, Issue 3, 144-155. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2018.02.027>
- [34]. Daraï E, Coutant C, Bazot M, et al. Intérêt des questionnaires de qualité de vie chez les patientes porteuses d'une endométriose. *Relevance of quality of life*

questionnaires in women with endometriosis. Gynécologie Obstétrique et Fertilité, 2009, volume 37, 240-245. Doi: 10.1016/j.gyobfe.2008.11.014

[35]. Huchon C, Fritel X, Mimouni M, et al. Algies pelviennes chroniques de la femme. Orientation diagnostique et conduite à tenir. Gynécologie, 2018, volume 13, n°1. [http://dx.doi.org/10.1016/S0246-1064\(17\)65085-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0246-1064(17)65085-0)

[36]. Marki Gabriella, Bokor Attila, Rigo Janos, And Rigos Adrien. Physical pain and emotion regulation as the main predictive factors of health-related quality of life in women living with endometriosis. Human reproduction, 2017, vol.32, No.7, 1432-1438. Doi :10.1093/humrep/dex091.

[37]. Fauconnier A, Huchon C, Fritel X, et al. Aspects cliniques de l'endométriose, 2015, volume 10, n°3. [http://dx.doi.org/10.1016/S0246-1064\(14\)59712-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0246-1064(14)59712-5)

[38]. Andersch B, Milsom I. An epidemiologic study of young women with dysmenorrhea. Am J Obstet Gynecol 1982 ; 144 : 655-60

[39]. Site du CNGOF. Interventions Gynécologiques, La coélio-scopie. Disponible sur : <http://www.cngof.fr/interventions-gynecologiques/354-la-coelioscopie>.

(Consulté le 15/11/2019)

[40]. Tardieu A, Sire F, Gauthier T. Performance des endoscopies diagnostiques (coloscopie, fertioscopie, hystéroskopie, cystoscopie, coélio-scopie) en cas d'endométriose, RPC Endométriose CNGOF-HAS. Gynécologie Obstétrique Fertilité et Sénologie. 2018, volume 46, Issue 3, 200-208.

<https://doi.org/10.1016/j.gofs.2018.02.024>

[41]. Dr Aly-Abbara. Fertioscopie et Falloposcopie. Disponible sur : http://www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/termes/fertioscopie_falloposcopie.html

(Consulté le 20/2/2020)

[42]. Roman H. Prise en charge d'une endométriose douloureuse. Guidelines for the management of painful endometriosis. Journal de Gynécologie Obstétrique Et Biologie de la Reproduction. 2007, vol 36, n°2, 141-150. Doi : 10.1016/j.jgyn.2006.12.008

[43]. Bibliothèques de l'UT3, Bases de données Vidal, disponible sur : <https://evidal-vidal-frs.docadis.ups-tlse.fr/>. (Consulté le 15/11/2019)

[44]. HAS. Contraception chez l'homme et chez la femme. Consulté pour définition des DMPA, Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015_02/contraception_fiches_memo_rapport_delaboration.pdf. (Consulté le 20/02/2020)

[45]. Audebert A. Endométriose chez l'adolescente. Adolescent endometriosis. Journal de pédiatrie et de puériculture, 2003, 16, 411-422. Doi : 10.1016/j.jpp.2003.09.011

- [46]. Ploteau S, Merlot B, Roman H, et al. Endométriose minime à légère : résultats du traitement chirurgical sur la douleur et l'infertilité et modalités techniques. Quelles stratégies thérapeutiques ? RPC Endométriose CNGOF-HAS. Gynécologie et Obstétrique Fertilité et Sénologie. 2018, volume 46, Issue 3, 273-277.
<https://doi.org/10.1016/j.gofs.2018.02.004>
- [47]. Rubod C, Jean dit Gauthier E, Yazbeck C. Traitement chirurgical des endométriomes. Modalité et résultat en termes de douleur, fertilité et récurrences des techniques chirurgicales et de ses alternatives. RPC Endométrioses CNGOF-HAS. Gynécologie Obstétrique Fertilité et Sénologie. 2018, volume 46, Issue 3, 278-289.
<https://doi.org/10.1016/j.gofs.2018.02.013>
<https://www-em--premium-com-s.docadis.ups-tlse.fr/showarticlefile/1201957/main.pdf>
- [48]. Akamatsu N, Hirai T, Masaoka H et al. Ultrasonically guided puncture of endometrial cysts-aspiration of contents and infusion of ethanol. Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi 1988; 40 (2): 187-91
- [49]. Yazbeck C, Koskas M, Cphen Scali S et al. Ethanol sclerotherapy for ovarian endometriomas. Gynecol Obstet fertil 2012 ; 40 (10) ; 620-2
- [50]. Pouly J-L, Gremeau A-S, Chauffour C, et al. Infertilité et endométriose. Gynécologie. 2019, vol 14, n°4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0246-1064\(19\)65073-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0246-1064(19)65073-5)
- [51]. Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. N Engl J Med 1997 ; 337 : 217–22
- [52]. Chene G, Caloone J, Moret S, et al. L'endométriose est-elle une lésion pré-cancéreuse ? Perspectives et implications cliniques. Gynécologie Obstétrique et Fertilité, 2016, volume 44, 106-112. <http://dx.org/10.1016/j.gyoble.2016.01.001>
- [53]. Editorial. Endométriose et cancer de l'ovaire : une vieille histoire... Gynécologie Obstétrique et Fertilité. [2016]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gyobfe.2016.01.004>
- [54]. Van Gorp T, Amant F, Neven P, et al. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2004; 18 (2): 349-71
- [55]. Pearce CI, Templeman C, Rossing MA, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. Lancet Oncol 2012 ; 13 : 385-94

ANNEXES

Fiche d'information destinée aux pharmaciens officinaux

Qu'est-ce que l'endométriose ?

-L'endométriose est une pathologie gynécologique, qui touche aujourd'hui une femme sur 10, en France.
-Elle se définit par la présence de glandes et/ou de stroma endométrial en dehors de la cavité utérine.

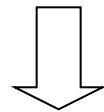
Comment se manifeste-elle ?

-L'endométriose peut être asymptomatique, dans ce cas elle n'a pas à être prise en charge.
-En revanche, une endométriose symptomatique se manifeste par des douleurs pelviennes chroniques, des dyspareunies, des dysménorrhées, des douleurs à la défécation, par des troubles urinaires, et une infertilité.

Qu'elle est l'origine de l'endométriose

-L'endométriose est une maladie complexe, causée par l'interaction de plusieurs facteurs génétiques et environnementaux.
-Les apparentées au premier degré ont plus de risques de développer la maladie que dans le reste de la population.

Le mécanisme physiopathologique



Inflammation

Hormones

Immunité

Oxydation

Angiogenèse

Environnement

Génétique

Où trouve-t-on les implants endométriaux ?

-Les lésions sont majoritairement dans la cavité pelvienne, mais parfois, on peut les retrouver dans la cavité abdominale, au niveau du diaphragme et dans la plèvre, et très rarement au niveau des poumons, du foie, et le cerveau.

Comment est-elle prise en charge ?

-Le premier traitement mis en place est la contraception par estroprogestatifs (COP) ou en autre terme la pilule.
Par voie vaginale : anneau contraceptif.
-Traitements à base de progestatif, par voie orale ou implant (SIU).
Les analogues de la GnRH.
-Selon la gravité des lésions une intervention chirurgicale peut être nécessaire.

Sur quels critères le pharmacien peut conseiller de consulter un gynécologue ?

Si présence de :

- Fortes dysménorrhées majeures résistantes aux antalgiques habituels entraînant un absentéisme professionnel et/ou scolaire
- Dyspareunies
- Douleurs à la défécation

Centre de référence à Toulouse :

<https://www.endofrance.org/regions/endofrance-midi-pyrenees/>

ABDESSADOK Soumia Sameh

ENDOMETRIOSE, UNE MALADIE INVISIBLE MAIS INVALIDANTE.

RÉSUMÉ EN FRANÇAIS :

L'endométriose, une maladie gynécologique, touchant une femme sur 10 en âge de procréer. C'est une pathologie estrogénodépendante, dont le mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé mais plusieurs recherches et investigations scientifiques pointent du doigt son caractère multifactoriel. En effet, l'endométriose est une maladie caractérisée par un état inflammatoire chronique, et qui impliquerait plusieurs facteurs, moléculaires, oxydatifs, immunitaires et hormonaux. C'est une maladie au diagnostic souvent tardif.

La symptomatologie des lésions d'endométriose, évoque une sensation douloureuse dont l'intensité varie d'une femme à une autre. Les dysménorrhées, les dyspareunies profondes, et les douleurs à la défécation à recrudescence cataméniale, posent un frein à la vie quotidienne et remettent en cause la qualité de vie des patientes.

TITRE EN ANGLAIS : Endometriosis, an invisible but disabling disease

RÉSUMÉ EN ANGLAIS :

Endometriosis, a gynecological disease, affecting one woman on 10 of childbearing age. It is an estrogen-dependent pathology, its mechanism of action is not completely clear, but several scientific research and investigations point to its multifactorial character. Indeed, endometriosis is a disease characterized by a chronic inflammatory state and which involves several factors, molecular, oxidative, immune, and hormonal. It is a disease with often late diagnosis.

The symptomatology of endometriosis lesion evokes a painful sensation whose intensity varies from one woman to another.

Dysmenorrhea, deep dyspareunia, and pain on defecation with catamenial upsurge, put a brake on daily life and called into question the quality of life of the patients.

DESCIPLINE ADMINISTRATIVE :

MOTS-CLÉS : Endométriose-Estrogénodépendante-Inflammation-Douleur-Qualité de vie

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier

Faculté des sciences pharmaceutiques 35 chemin des Maraîchers, 31400 Toulouse

Directeur de thèse : Madame MULLER Catherine