

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER**  
**FACULTE DE SANTE**  
**DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2024

THESE 2024/TOU3/2015

**THESE**

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

Présentée et soutenue publiquement  
par

FRANCO MANON

L'ENDOMÉTRIOSE SOUS-PÉRITONÉALE

Date de soutenance  
11/04/2024

Directeur de thèse : Dr LAJOIE-MAZENC Isabelle

**JURY**

Président : Pr DOUIN-ECHINARD Victorine  
1<sup>er</sup> assesseur : Dr LAJOIE-MAZENC Isabelle  
2<sup>ème</sup> assesseur : Dr DELCAMP Clément  
3<sup>ème</sup> assesseur : Dr MONFERRAN Sylvie

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
**du Département des Sciences Pharmaceutiques**  
**de la Faculté de santé**  
**au 08 mars 2023**

**Professeurs Emérites**

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
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.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT 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
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

## Maîtres de Conférences des Universités

### Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

### Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUAJILA J. (*)	Chimie Analytique
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 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 GADEA A.	Pharmacognosie
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. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
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 VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

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

## Enseignants non titulaires

### Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L.	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

### Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique
M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique

## SERMENT DE GALIEN

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

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession*
- *De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens*
- *De coopérer avec les autres professionnels de santé*

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

*Date : \_\_\_\_\_*

*Signatures de :*

*L'étudiant*

*et*

*du Président du jury*

Version validée par la conférence des Doyens de facultés de Pharmacie le 7 février 2018

Département des Sciences Pharmaceutiques – 35 chemin des Maraîchers – 31062 Toulouse cedex 09 – France Tél. : +33 (0)5 62 25 68 00

# TABLE DES MATIERES

<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>8</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>11</b>
<b>A. RAPPELS ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES DE L'APPAREIL GENITAL FEMININ .....</b>	<b>12</b>
<b>A.I. Anatomie de l'appareil génital féminin .....</b>	<b>12</b>
A.I.1. La région pelvienne .....	12
A.I.2. Les espaces et replis péritonéaux.....	12
A.I.3. Les organes génitaux internes .....	13
A.I.3.1. Les ovaires.....	13
A.I.3.2. Les trompes de Fallope .....	14
A.I.3.3. L'utérus .....	15
A.I.3.4. Le vagin .....	17
<b>A.II. Physiologie du cycle ovarien .....</b>	<b>17</b>
A.II.1. Généralités sur le cycle menstruel .....	17
A.II.2. Le cycle ovarien .....	18
A.II.2.1. Phase folliculaire et folliculogénèse.....	18
A.II.2.2. Phase ovulatoire .....	19
A.II.2.3. Phase lutéale.....	20
<b>A.III. Variations hormonales au cours du cycle menstruel.....</b>	<b>20</b>
A.III.1. L'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien .....	21
A.III.2. Rétrocontrôles et régulations de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien .....	22
A.III.3. Rôle de la progestérone et de l'œstradiol .....	23
<b>A.IV. Cycle utérin et variations morphologiques de l'utérus.....</b>	<b>24</b>
A.IV.1. Généralités sur l'endomètre et le cycle utérin .....	24
A.IV.2. Phase proliférative (J4 - J14).....	25
A.IV.3. Phase sécrétoire (J14 - J28) .....	26
A.IV.4. Phase menstruelle (J1 - J4) .....	26
<b>B. L'ENDOMETRIOSE .....</b>	<b>28</b>
<b>B.I. Définition.....</b>	<b>28</b>
<b>B.II. Différentes formes cliniques .....</b>	<b>28</b>
<b>B.III. Épidémiologie et prévalence .....</b>	<b>29</b>
<b>B.IV. Facteurs de risque.....</b>	<b>30</b>
<b>B.V. Différentes théories pathogéniques .....</b>	<b>31</b>
B.V.1. Théorie des menstruations rétrogrades.....	31
B.V.2. Théorie de la métaplasie cœlomique .....	32
B.V.3. Théorie des métastases ou emboles veineux et lymphatiques.....	33
B.V.4. La théorie des résidus embryonnaires .....	33
B.V.5. La théorie des cellules souches .....	34
<b>C. L'ENDOMETRIOSE PROFONDE SOUS PERITONEALE .....</b>	<b>35</b>
<b>C.I. Anatomopathologie .....</b>	<b>35</b>
C.I.1. Endométriose des ligaments utérosacrés et du cul-de-sac recto-utérin.....	36
C.I.2. Endométriose intestinale .....	37
C.I.3. Endométriose des voies urinaires .....	38
C.I.4. Endométriose thoracique et diaphragmatique .....	38
C.I.5. Endométriose pariétale .....	39
C.I.6. Endométriose nerveuse .....	39
C.I.7. Endométriose cérébrale .....	40

<b>C.II. Sémiologie</b> .....	<b>41</b>
C.II.1. Les symptômes évocateurs mais non spécifiques.....	41
C.II.2. Les douleurs et symptômes localisateurs.....	42
C.II.2.1. Endométriose intestinale.....	42
C.II.2.2. Endométriose de l'appareil urinaire.....	43
C.II.2.3. Endométriose des ligaments utéro-sacrés et du cul de sac de douglas.....	43
C.II.2.4. Endométriose diaphragmatique et thoracique.....	43
C.II.2.5. Endométriose nerveuse.....	44
C.II.2.6. Endométriose pariétale.....	45
C.II.3. Les symptômes systémiques.....	45
C.II.4. L'infertilité.....	47
<b>C.III. Physiopathologie</b> .....	<b>48</b>
C.III.1. Dérèglements hormonaux.....	49
C.III.2. Inflammation.....	50
C.III.3. Dérèglements immunitaires.....	51
C.III.4. Angiogenèse et neuro-angiogenèse.....	54
C.III.5. Microbiote et théories infectieuses.....	55
C.III.6. Génétique et environnement.....	56
<b>C.IV. Classification</b> .....	<b>58</b>
<b>D. PRISE EN CHARGE DE L'ENDOMÉTRIOSE SOUS-PÉRITONÉALE</b> .....	<b>66</b>
<b>D.I. Stratégies diagnostic</b> .....	<b>66</b>
D.I.1. Interrogatoire.....	67
D.I.2. Examen clinique.....	67
D.I.3. Échographie endovaginale.....	68
D.I.4. Imagerie par résonance magnétique pelvienne.....	69
D.I.5. Colo-scanner ou coloscopie virtuelle.....	70
D.I.6. Écho-endoscopie ano-recto-sigmoïdienne.....	70
D.I.7. Endoscopie diagnostique : coelioscopie et coloscopie.....	70
D.I.8. Particularités du diagnostic des endométrioses thoraciques et diaphragmatiques.....	71
D.I.9. Particularité du diagnostic de l'endométriose nerveuse.....	72
D.I.10. Recherches autour des tests de diagnostic non invasifs.....	72
D.I.10.1. Test salivaire Endotest®.....	72
D.I.10.2. Biomarqueurs du sang.....	73
<b>D.II. Prise en charge médicamenteuse</b> .....	<b>73</b>
D.II.1. Contraception par oestroprogestatif (COP).....	75
D.II.2. Les progestatifs de synthèse.....	78
D.II.2.1. Contraception par microprogestatifs.....	79
D.II.2.2. Traitements par macroprogestatifs.....	81
D.II.2.3. DiénoGEST.....	83
D.II.3. Agonistes de la GnRH.....	85
D.II.4. Antagonistes de la GnRH.....	87
D.II.5. Danazol.....	88
D.II.6. Les anti-aromatases.....	89
D.II.7. Les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERM) et les modulateurs sélectifs des récepteurs à la progestérone (SPRM).....	90
D.II.8. Prise en charge de la douleur.....	91
D.II.8.1. Antalgiques de palier I et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	91
D.II.8.2. Antalgiques des paliers II et III.....	93
D.II.8.3. Antiépileptiques et antidépresseurs.....	95
D.II.9. Traitements non hormonaux et thérapies ciblées à l'étude.....	97
D.II.9.1. Inhibiteurs des cytokines pro-inflammatoires.....	97
D.II.9.2. Inhibiteurs de l'angiogenèse.....	98
D.II.9.3. Inhibiteurs des métalloprotéases.....	98
D.II.9.4. Autres molécules.....	99
<b>D.III. Thérapies complémentaires et phytothérapie</b> .....	<b>101</b>
D.III.1. Kinésithérapie.....	101

D.III.2.	Ostéopathie .....	102
D.III.3.	Stimulation nerveuse électrique transcutanée (TENS) .....	102
D.III.4.	Yoga .....	103
D.III.5.	Alimentation et diététique .....	104
D.III.6.	Compléments alimentaires et phytothérapie.....	106
D.III.7.	Psychothérapie et thérapie cognitivo-comportementale .....	109
<b>D.IV.</b>	<b>Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge pluridisciplinaire .....</b>	<b>111</b>
D.IV.1.	Dépistage et diagnostic .....	112
D.IV.2.	Conseils associés à la délivrance des traitements sur prescription .....	113
D.IV.2.1.	Les AINS .....	113
D.IV.2.2.	Les contraceptifs oestroprogestatifs .....	114
D.IV.2.3.	Les contraceptifs microprogestatifs et traitement par diénogest .....	114
D.IV.2.4.	Les traitements pas macroprogestatifs.....	115
D.IV.2.5.	Les traitements par agonistes de la GnRH .....	116
D.IV.3.	Gestion des effets indésirables relatifs aux traitements .....	116
D.IV.4.	Conseils généraux relatifs à l'endométriose sous-péritonéale et rôle du pharmacien dans l'encadrement des thérapies complémentaires .....	119
<b>CONCLUSION</b> .....		<b>123</b>

## REMERCIEMENTS

### **A ma directrice de thèse, Madame Isabelle Lajoie-Mazenc,**

Je souhaite vous remercier chaleureusement de m'avoir accompagnée avec autant de bienveillance pendant la rédaction de cette thèse. Merci de m'avoir fait confiance et d'avoir été si disponible pour moi. Merci pour vos conseils avisés et votre précieuse expertise.

### **A ma présidente du jury, Madame Victorine Douin-Echinard,**

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury et d'être présente aujourd'hui à ma soutenance. Merci pour l'intérêt que vous avez porté à ce sujet de thèse et le temps que vous avez réservé à la lecture de ce manuscrit.

### **A Monsieur Clément Delcamp,**

Merci d'avoir accepté si simplement de siéger dans mon jury et de faire preuve d'autant de bienveillance à mon égard. Merci d'avoir consacré du temps à la lecture de cette thèse et d'avoir fait de la place dans votre emploi du temps pour être présent aujourd'hui.

### **A Madame Sylvie Monferran,**

Merci d'avoir accepté de siéger dans mon jury et d'être présente pour ce jour si important. Merci pour le temps que vous avez consacré à la lecture de ce travail et l'intérêt que vous y avez porté.

**A mes parents**, ce diplôme c'est aussi le vôtre. Nul mot ne saura exprimer la reconnaissance que je vous porte. Merci pour votre bienveillance et votre soutien inconditionnel face aux multiples changements de directions que j'ai pu prendre dans ma vie. Merci pour votre présence ; toujours à mes côtés pour vivre les étapes importantes comme les moments les plus banals du quotidien. Merci pour les rires, les repas, les vacances et les soirées qui me rappellent à chaque fois où se trouve le plus précieux. Je vous aime.

**Mon frère, Robin**, merci d'être tout ce que je ne suis pas et d'apporter un équilibre parfait à notre famille. Merci d'être un rayon de soleil au quotidien et un exemple d'optimisme et de persévérance. Merci d'avoir choisi un appartement à 200 mètre du mien. Merci pour tous ces rires partagés ensemble. Je suis fière de la personne que tu deviens et j'ai hâte de partager encore toute une vie d'aventures avec toi. Je t'aime. Merci à toi Agathe d'avoir rejoint la famille et d'y apporter tes compétences en blind test.

**Tata et Léa**, merci pour tous les moments si précieux en famille. Merci de rendre notre famille complète et heureuse. Merci de m'avoir regardée grandir avec bienveillance, je me suis construite en partie grâce à vous. Merci de m'avoir fait voir le monde sous un prisme différent. Flo, merci de pimenter nos soirées familiales avec tes chorées de Katy Perry, et surtout, merci de nous offrir le cadeau d'agrandir la famille.

**Mamie Odette**, merci pour tous tes dictons, je ne citerai que le plus adapté à cette journée : « le travail c'est la santé ». Je t'aime.

**A Marin et Suzanne, mes grands-parents**, j'aurais aimé vous avoir à mes côtés en ce jour, mais au fond, vous y êtes.

**Tom**, mon pilier que rien n'ébranle, pas même la répétition du mot « thèse » 18 fois par jour pendant 8 mois. Merci pour ta patience et ton amour à toutes épreuves, merci pour l'écoute et le soutien. Merci de toujours être là quand je flanche et de me redonner de l'élan. Merci de toujours parfaire les meilleurs moments. J'ai hâte de découvrir la vie sur les îles à tes côtés, je t'aime.

**Chloé**, plus de 10 ans maintenant que j'ai eu la chance de croiser ton chemin. Je suis tellement reconnaissante de t'avoir dans ma vie. Merci d'être toi, unique. Merci d'être mon pilier depuis toutes ces années. Ensemble à chaque étape de la vie. J'ai hâte de découvrir les projets déjantés que tu réaliseras demain. Je t'aime.

**Théo et Hippolyte**, de l'époque des swaggeurs du lycée à aujourd'hui, j'ai toujours eu la chance de vous avoir mes côtés. Merci de toujours me cuisiner vos meilleurs plats et de me faire boire le verre de trop. Merci de toujours avoir mille idées de nouvelles aventures et de partager ces expériences avec moi. Je ne sais pas où vous finirez, mais je serai là. Je vous aime.

**Les cosmics**, je me sens privilégiée d'avoir des amies aussi bienveillantes, aimantes et brillantes que vous. Merci d'être si décomplexées et de m'apprendre à toujours plus profiter de la vie en votre compagnie. Vous m'inspirez au quotidien, et j'ai déjà hâte de nos futurs week-end cosmics. Je vous aime.

**Les cracks** au sens large, Quentin, Adrien et Charlotte, merci pour la fougue, les débats endiablés et les danses déjantées. Merci pour les moments uniques passés ensemble. Merci pour le fun permanent, je veux toujours vous avoir à mes côtés.

**Mathilde**, de la paces à la thèse, ensemble. Merci de m'avoir fait découvrir la tisane quand j'en étais aux cordons bleus. Merci pour tes conseils avisés et ton soutien permanent depuis tant d'années. Merci pour les folles soirées et ton sourire à 72 dents. Notre amitié est une des plus grandes réussites de mes études.

**Mc, Marie, Prax et Lisa** merci d'avoir rendu supportable ces études. Merci pour les rires et tous les moments précieux passés ensemble. Merci pour toutes ces heures passées à refaire le monde. Mc ;) à jamais dans le rétroviseur.

**César**, merci pour la contradiction. Merci pour les cours d'escalade et les films chelous. Merci de m'avoir acceptée comme coloc et d'égayer mon quotidien.

**Lison, Arthur, et Nicolas**, merci d'avoir rendu Toulouse chaleureuse quand je la trouvais vide. Merci pour votre bienveillance et tous les moments simples et fun qui sont devenus mon quotidien ici grâce à vous. Je suis trop heureuse de vous avoir rencontrés.

**Eliott**, merci pour m'avoir fait découvrir ta planète. Et surtout, merci de me rappeler tous les jours que ton frère a choisi une pépite.

**Quentin, Claire, Lucas et Martial** merci de m'avoir acceptée dans votre team. Merci pour toutes ces soirées délirantes.

## INTRODUCTION

L'endométriose est une maladie complexe, à point de départ gynécologique, se manifestant par la prolifération de tissu endométrial en dehors de la cavité utérine. Parmi ses différentes formes cliniques, l'endométriose sous-péritonéale représente la plus sévère, avec des lésions profondément infiltrantes et une possible atteinte multi-organe. Cette pathologie est un défi majeur dans le domaine de la santé, tant sur le plan diagnostique que thérapeutique, soulignant une urgence à approfondir les connaissances et à améliorer la prise en charge.

En dépit des avancées significatives, la compréhension de la physiopathologie de l'endométriose, et en particulier de sa forme profonde, demeure partielle et incertaine. L'identification claire de ces mécanismes pathogéniques permettrait la mise au point d'outils de diagnostic précoce et de thérapies plus spécifiques. En effet, le délai moyen de sept ans pour le diagnostic illustre une lacune significative dans la compréhension de cette maladie, reflétant à la fois un manque de sensibilisation et de formation médicale, mais également la complexité de cette pathologie. De fait, le retard de diagnostic s'explique en partie par une sémiologie polymorphique non spécifique et de multiples tableaux cliniques éventuels. Ainsi, le diagnostic précoce et la lutte contre l'errance médicale représentent des axes d'amélioration fondamentaux pour notre système de soin. Ce travail met en lumière les contraintes du parcours de soin s'articulant autour de la chirurgie, des thérapies hormonales, de la prise en charge de l'infertilité et des thérapies complémentaires. Même si la chirurgie occupe une place prépondérante dans la prise en charge des patientes, la maîtrise des thérapies médicamenteuses est primordiale pour contrôler la maladie. Les traitements indiqués dans l'endométriose sous-péritonéale reposent sur une suppression hormonale non spécifique responsable d'effets secondaires non négligeables. Cette tolérance médiocre, associée à une efficacité relative, poussent à la recherche de nouvelles thérapeutiques plus spécifiques et plus efficaces. A cet égard, les thérapies complémentaires émergent comme vecteur potentiel d'amélioration, proposant une prise en charge plus personnalisée.

Enfin, le pharmacien apparaît comme un pilier dans le continuum de soins dans l'endométriose sous-péritonéale, non seulement dans l'accompagnement thérapeutique mais également dans le conseil quotidien des femmes, le dépistage et l'orientation vers des spécialistes. L'entretien pharmaceutique, envisagé comme outil d'éducation thérapeutique, s'inscrit dans une démarche d'optimisation de la prise en charge et de renforcement de la surveillance des iatrogénies médicamenteuses.

Cette thèse représente un état des lieux des connaissances actuelles relatives à l'endométriose sous-péritonéale, mais également une réflexion autour des enjeux du système de santé pour l'amélioration du diagnostic, de la prise en charge et de la qualité de vie des patientes. En interrogeant les paradigmes actuels, elle vise à esquisser les contours d'une prise en charge plus éclairée et empathique, ouvrant la voie à de nouvelles perspectives dans le domaine de la santé féminine.

## A. RAPPELS ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES DE L'APPAREIL GENITAL FEMININ

### A.I. Anatomie de l'appareil génital féminin

L'endométriose est une pathologie polymorphique présentant des lésions très hétérogènes. Pour pouvoir étudier pleinement cette maladie, il est ainsi nécessaire d'avoir une bonne connaissance de l'anatomie du petit bassin, des espaces péritonéaux et de l'appareil génital féminin.

#### A.I.1. La région pelvienne

Aussi appelée pelvis ou petit bassin, la région pelvienne correspond à la partie caudale du tronc, et son enceinte est définie par les deux os coxaux, le sacrum et le coccyx. (1)

Dans cette région anatomique sont retrouvées, d'avant en arrière, les loges : vésicale, génitale et rectale. Sur un axe antéro postérieur les organes suivants sont ainsi décrits :

- la **vessie** et l'**urètre** pour la sphère urinaire,
- l'**utérus**, les **trompes**, les **ovaires**, et le **vagin** pour l'appareil génital interne féminin,
- le **rectum**, le **canal anal** et le **colon sigmoïde** pour l'appareil digestif. (2)

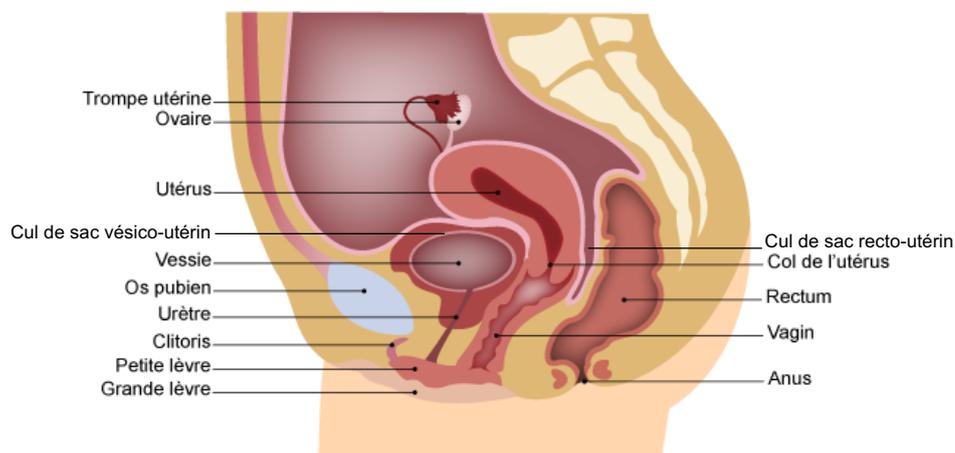


Figure 1 : Schéma d'une coupe sagittale de la région pelvienne (3)

#### A.I.2. Les espaces et replis péritonéaux

Le péritoine est une séreuse, fine membrane tissulaire, qui recouvre l'ensemble de l'appareil génital à l'exception des ovaires. Il forme une véritable cloison transversale en forme de quadrilatère, aussi appelée ligament large, qui délimite un espace dit sous péritonéal. Dans cet **espace sous péritonéal** sont notamment décrits l'appareil génital féminin, la vessie et l'urètre. (1)(4)

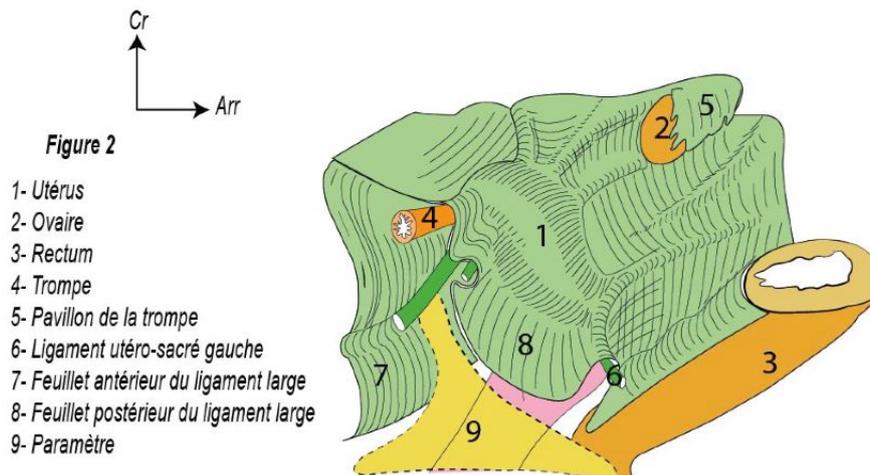


Figure 2 : Schéma d'une coupe transversale de l'anatomie du ligament large (5)

Le péritoine forme à sa base deux replis :

- un repli entre le rectum et l'utérus, aussi appelé **cul de sac recto-utérin** ou cul de sac de Douglas, représentant l'extrémité caudale de la cavité péritonéale,
- un second repli entre l'utérus et la vessie, nommé **cul de sac vésico-utérin**.

La région en arrière du péritoine délimite l'**espace rétro péritonéal**, réunissant les colons descendant et sigmoïde ainsi que le rectum.

### A.1.3. Les organes génitaux internes

Chez la femme, les organes génitaux internes sont représentés par : les ovaires, les trompes de Fallope, l'utérus et le vagin.

#### A.1.3.1. *Les ovaires*

Les gonades féminines sont représentées par les ovaires : organes ovoïdes, pairs, et symétriques. Les ovaires ont une position intra-péritonéale et sont situés dans la cavité pelvienne de part et d'autre de l'utérus, contre la paroi du pelvis. Leur teinte blanche contraste avec le reste des formations anatomiques voisines et leur surface est irrégulière dite mamelonnée.

Ils mesurent en moyenne 4 cm de long, 2 cm de large et 1 cm d'épaisseur chez une femme en période d'activité génitale. (6) Les ovaires possèdent deux faces, latérale et médiane, deux bords, dorsal libre et ventral mésovarique, et deux extrémités, tubaire supérieure et utérine inférieure. Le maintien de l'ovaire est assuré par trois ligaments que sont : le ligament suspenseur de l'ovaire (lombo-ovarien), le ligament propre de l'ovaire (utéro-ovarien) et le ligament infundibulo-ovarien. Le mésovarium, feuillet postérieur du ligament large, joue également un rôle dans l'ancrage de l'ovaire à son environnement. (7)

Sur le plan histologique, l'ovaire est entouré d'un épithélium superficiel simple cubique. Se distingue ensuite deux régions : le **cortex** en périphérie, contenant les follicules ovariens à différents stades de maturation, et la **medulla** au centre, riche en vaisseaux et en nerfs.

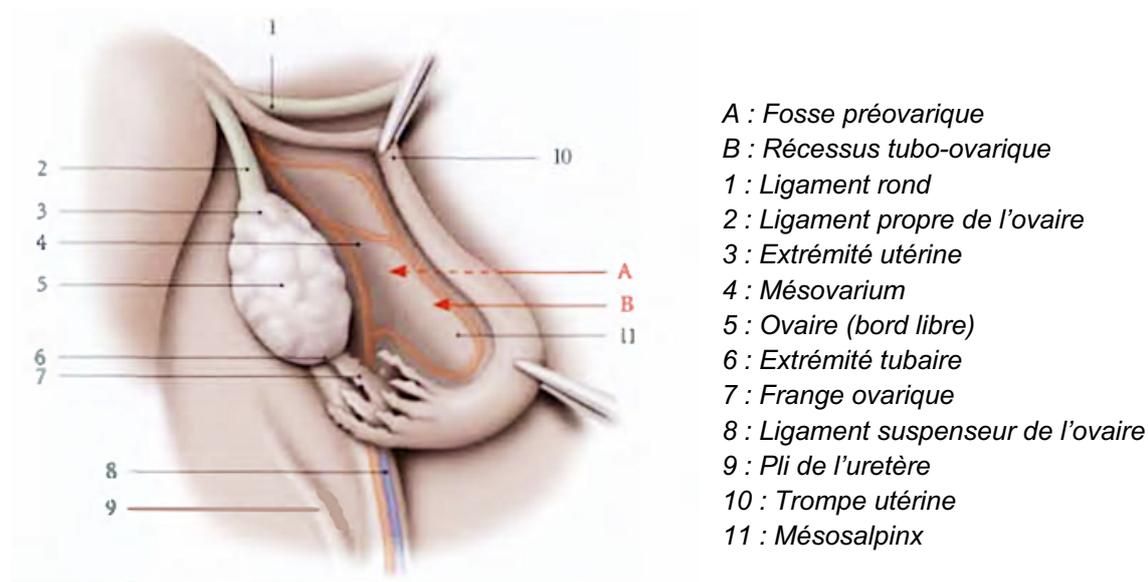
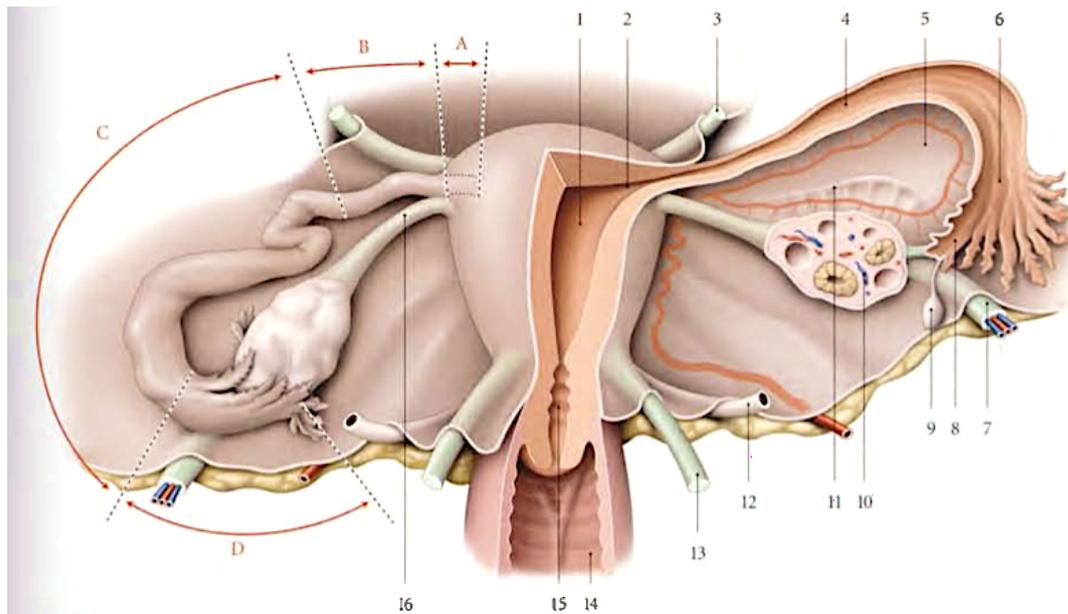


Figure 3 : Vue frontale de l'ovaire droit (6)

Les ovaires exercent des **fonctions endocrines** avec la sécrétion des hormones sexuelles féminines, œstradiol et progestérone, et des **fonctions exocrines** grâce à la production d'ovocytes, cellules reproductrices féminines. Pour rappel, les sécrétions endocrines correspondent à des sécrétions directement déversées dans le sang, alors que les sécrétions exocrines se font via un canal excréteur ou une cavité en communication avec l'extérieur. (7)

#### A.1.3.2. Les trompes de Fallope

Les trompes de Fallope ou salpinx sont des conduits musculo-membraneux pairs reliant chaque corne utérine à son ovaire. Elles mesurent 10 à 12 cm de long et sont divisées en 4 segments : une partie intra-utérine s'ouvrant dans l'utérus par l'**ostium utérin**, l'**isthme tubaire** suivi de l'**ampoule tubaire** représentant la partie la plus longue, et enfin l'**infundibulum** avec les franges tubaires. La frange ovarique adhère au ligament infundibulo-ovarique et ainsi au pôle tubaire de l'ovaire. Il existe une communication entre les cavités tubaire et péritonéale via l'ostium tubaire, au sommet de l'infundibulum. L'anatomie des trompes de Fallope est représentée dans la figure 4 ci-dessous. (6)



A : Partie utérine de la trompe  
 B : Isthme de la trompe  
 C : Ampoule de la trompe  
 D : Infundibulum de la trompe  
 1 : Cavité utérine  
 2 : Ostium de la trompe  
 3 : Ligament rond de l'utérus  
 4 : Cavité tubaire  
 5 : Mésosalpinx  
 6 : Ostium abdominal

7 : Ligament suspenseur de l'ovaire  
 8 : Frange ovarique  
 9 : Appendice vésiculeux  
 10 : Ovaire  
 11 : Mésovarium  
 12 : Uretère  
 13 : Ligament utéro-sacral  
 14 : Vagin  
 15 : Canal cervical  
 16 : Ligament propre de l'ovaire

Figure 4 : Vue postérieure d'une coupe frontale de l'appareil génital féminin (6)

La surface interne des trompes de Fallope est tapissée d'un épithélium cylindrique simple présentant de nombreux cils et multiples plis tubaires de pénétration réciproque donnant à la coupe un aspect labyrinthisque. Le sens du battement des cils se fait vers l'ostium utérin et permet ainsi aux trompes d'assurer leur fonction principale : le transport des ovocytes et zygotes vers la cavité utérine. Le zygote correspond à la fusion des cellules reproductrices mâles et femelles formant ainsi un œuf fécondé. En outre, au moment de l'ovulation, les franges tubaires captent l'ovocyte sécrété par l'ovaire et assurent sa migration vers l'utérus. Si une fécondation se produit, c'est-à-dire la rencontre entre un ovocyte et un spermatozoïde, elle aura lieu dans l'ampoule tubaire puis le zygote sera transporté jusqu'à la cavité utérine pour la nidation. (7)

### A.1.3.3. L'utérus

L'utérus est l'organe de la nidation et de la gestation, il est musculaire, piriforme et creux. Situé entre la vessie en avant et le rectum en arrière, c'est un organe médian, majoritairement retrouvé en position antéversée et antéfléchi. De fait, l'utérus est dit antéfléchi car le corps et le col forment un angle ouvert en avant de 120°. Anatomiquement il est également

majoritairement retrouvé en position antéversée c'est-à-dire que l'axe du corps est oblique en haut et en avant. L'axe du col forme un angle perpendiculaire avec la paroi postérieure du vagin.

Par ailleurs, trois parties le composent : le **corps**, conique avec ses deux cornes utérines prolongées par les trompes, le **col**, cylindrique faisant saillie dans le vagin et enfin l'**isthme**, léger étranglement permettant la jonction entre le corps et le col. Cet organe présente deux cavités, la **cavité utérine** au sein du corps et le **canal cervical** au niveau du col. Ces deux cavités communiquent entre elles par l'**orifice interne du col utérin**. (3)(4) Une représentation anatomique de l'utérus est proposée dans la figure 5 ci-dessous.

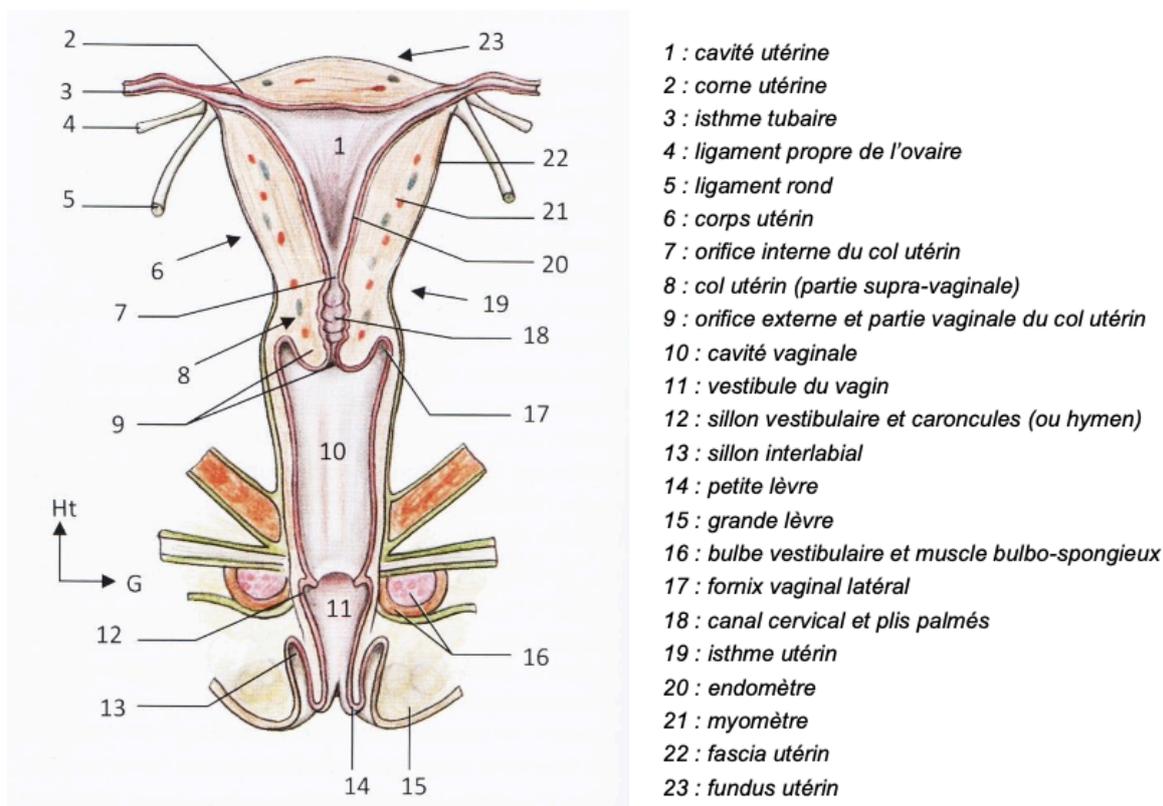


Figure 5 : Vue d'une coupe frontale de l'utérus, le vagin et la vulve (8)

Chez les femmes nullipares l'utérus mesure en moyenne 6,5 cm de long, alors que chez les multipares on retrouve plutôt une taille de 9-10 cm. (6)

Sur une coupe de l'utérus on retrouve trois tuniques successives :

- le **périmétrium**, couche séreuse externe constituée du péritoine ou du fascia utérin pour les surfaces non péritonisées,
- le **myomètre**, tunique musculaire intermédiaire,
- l'**endomètre**, muqueuse tapissant la cavité utérine et dont la structure varie de façon cyclique en fonction du cycle menstruel.

L'histologie de l'endomètre et du myomètre sera décrite plus précisément dans un second temps de par l'importance que revêt la connaissance précise de leur structure et morphologie dans la physiopathologie de l'endométriose.

#### A.I.3.4. *Le vagin*

Le vagin est un conduit musculo-membraneux épais et résistant, mesurant environ 9 cm de long. C'est une cavité virtuelle qui s'étend du col de l'utérus jusqu'au vestibule vulvaire, partiellement fermé par l'hymen avant les premiers rapports sexuels. L'insertion du vagin sur le col de l'utérus se fait au niveau de l'extrémité supérieure du vagin, appelée **fornix vaginal**. Organe concave en arrière avec un angle de 135°, il est maintenu par plusieurs structures comme le périnée et les ligaments utéro-sacrés.

D'un point de vue structurel on visualise quatre tuniques :

- l'**adventice** ou fascia vaginal qui entoure le vagin,
- la **muscleuse** composée de deux couches superficielle et profonde,
- la **tunique spongieuse**, riche en fibres élastiques et plexus veineux, qui constitue le substrat de la fonction érectile,
- la **muqueuse** qui tapisse le vagin avec un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé dépourvu de glande.

Le vagin étant exempt de cellules glandulaires, les sécrétions vaginales sont en réalité des exsudats. Il a une surface interne très irrégulière avec des rides, colonnes et sillons. (4)(6)

Le rappel de l'anatomie pelvienne est nécessaire au discernement des organes impliqués dans l'endométriose sous-péritonéale. La physiologie du cycle ovarien, la description des variations hormonales au cours du cycle menstruel et le détail du cycle utérin, sont tout aussi fondamentaux pour la compréhension des mécanismes pathogéniques de cette maladie.

## A.II. Physiologie du cycle ovarien

Le cycle ovarien désigne l'ensemble des modifications cycliques retrouvées au niveau ovarien chez une femme pubère. Ce cycle se décompose en plusieurs étapes permettant l'ovulation, c'est-à-dire l'expulsion par un ovaire d'un ovocyte prêt à être fécondé.

### A.II.1. Généralités sur le cycle menstruel

Le **cycle menstruel** correspond à l'ensemble des modifications cycliques, anatomiques et physiologiques préparant l'organisme de la femme à une éventuelle fécondation. Ce cycle est marqué par deux événements majeurs : l'ovulation et la préparation de la muqueuse utérine à une possible nidation. En l'absence de fécondation et d'implantation, l'endomètre desquame donnant lieu aux menstruations et un nouveau cycle commence. Le premier jour des règles est, par convention, considéré comme le premier jour du cycle. Cette répétition de

cycles se déroule de la puberté à la ménopause et un cycle dure en moyenne  $28 \pm 4$  jours. (9)(10)

### A.II.2. Le cycle ovarien

Le cycle ovarien se décompose en quatre temps : la phase folliculaire, l'ovulation, la phase lutéale et finalement les menstruations. L'ovulation scinde le cycle en deux phases distinctes :

- la **phase folliculaire**, d'une durée variable de **14 à 17 jours**, caractérisée par la croissance et la différenciation des follicules au sein de l'ovaire,
- la **phase lutéale** invariable de **14 jours**, se traduisant par la formation puis la régression du corps jaune en dehors d'une grossesse.

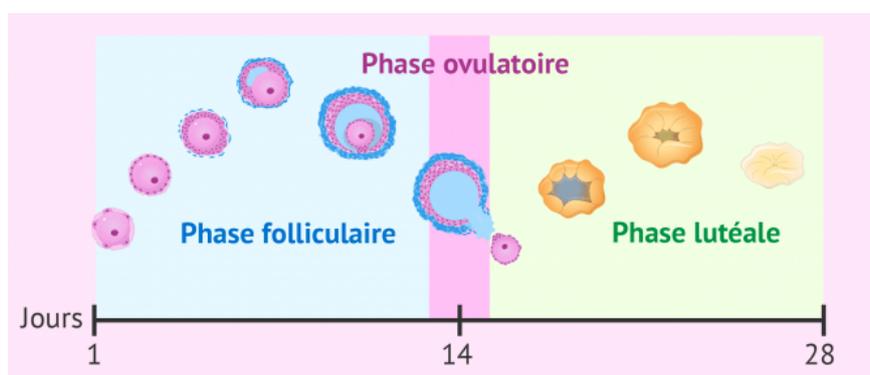


Figure 6 : Développement folliculaire au cours du cycle ovarien (11)

#### A.II.2.1. Phase folliculaire et folliculogénèse

Un **follicule ovarien** est un agrégat de cellules sphériques situé dans le cortex ovarien et contenant un ovocyte. La phase folliculaire, aussi appelée **phase proliférative**, désigne les étapes successives de croissance folliculaire aboutissant à l'ovulation, c'est-à-dire l'expulsion d'un ovocyte par un follicule mature. Le **stock folliculaire**, c'est-à-dire la réserve de follicules disponibles pour l'ovulation, est déterminé pendant la croissance fœtale et peut ainsi atteindre 6 millions au 7<sup>ème</sup> mois de vie fœtale. Dès la naissance, ce stock ne représentera plus que 2 millions de follicules, et une décroissance continue et rapide de la réserve folliculaire aura lieu tout au long de la vie. Ainsi, en début de puberté, une femme dispose en moyenne de 400 000 ovocytes dans leurs follicules primordiaux et moment de la ménopause ce chiffre n'excède plus le millier de follicules. De fait, la grande majorité de ces ovocytes disparaît via l'apoptose des cellules de la granulosa. Au cours de la période d'activité génitale d'une femme, en moyenne seulement 400 ovocytes aboutiront à une ovulation. (10)

La **folliculogénèse** désigne les étapes de croissance et de maturation des follicules, du stade de **follicules primordiaux** au stade de **follicules pré-ovulatoires** ou **follicules de Graaf**, étape ultime de maturation. 4 étapes sont décrites au cours de cette croissance : l'**initiation** ou recrutement, la **croissance antrale**, la **sélection** et enfin la **maturation** ou dominance.

Le recrutement ou initiation, est le processus permettant à un **follicule primordial** de sortir du pool des follicules primordiaux quiescents en vue d'initier son développement vers le stade de **follicule primaire**. 70 jours durant, la croissance antrale permet la prolifération des cellules de la granulosa autour de l'ovocyte aboutissant au stade de **follicule antral**. Les étapes de recrutement et de croissance antrale sont gonadotrophines indépendantes, donc sans influence des hormones hypothalamo-hypophysaires : la **LH** (Hormone Lutéinisante), et la **FSH** (Hormone de Stimulation Folliculaire). Ces deux étapes sont uniquement soumises aux régulations paracrines ovariennes.

Au total, chaque début de cycle, une vingtaine de follicules antraux seront sélectionnés pour initier leur croissance et acquérir la capacité de sécrétion d'œstradiol par l'expression du gène de l'aromatase. En effet, cette enzyme permet la sécrétion d'œstradiol grâce à la réaction de conversion de la testostérone en œstradiol. Ainsi en début de phase folliculaire, se distinguent dans chaque ovaire une dizaine de follicules antraux parmi lesquels sera sélectionné le **follicule de Graaf** aussi appelé **follicule dominant**. Les follicules en croissance sécrètent donc une grande quantité d'œstradiol, hormone responsable d'un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de **FSH**. De fait, les taux de FSH baissent en fin de phase folliculaire et la sélection finale du follicule dominant se base sur la richesse de ce dernier en récepteurs à la FSH. En effet, seul le follicule le plus sensible à cette hormone pourra voir son développement arriver à terme. Les autres follicules entreront en apoptose et seront éliminés.

Pendant 8 jours, une synergie entre FSH et œstradiol permet la maturation du follicule dominant ou follicule de Graaf avec une multiplication cellulaire et une accumulation de liquide antral. En plus de cette augmentation de diamètre, le follicule acquiert des récepteurs à la **LH** indispensables à l'étape ovulatoire ultérieure. (9)(11)

#### *A.II.2.2. Phase ovulatoire*

L'ovulation est la concrétisation de la croissance et de la maturation folliculaire. Aux alentours du **14 -ème jour du cycle**, le follicule de Graaf se rompt et libère l'ovocyte dans la trompe de Fallope.

Le follicule dominant, à son stade de maturation ultime, sécrète une quantité importante d'œstradiol exerçant un rétrocontrôle positif sur la sécrétion de LH. Grâce à cette régulation positive sur les taux de LH, un **pic de LH** est déclenché. Ce dernier est responsable de la rupture folliculaire et de la délivrance de l'ovocyte, qui commencera sa maturation pour devenir un ovule fécondant. La figure 7 représente les fluctuations hormonales aux cours du cycle menstruel et le pic ovulatoire de LH y est notamment schématisé. (9)(12)(13)

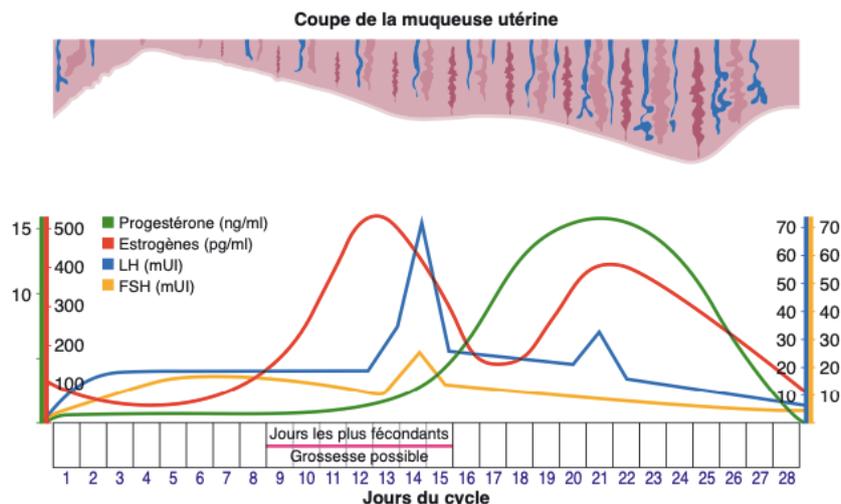


Figure 7 : Profils hormonaux et maturation endométriale au cours du cycle menstruel

### A.II.2.3. Phase lutéale

La phase lutéale ou **phase progestative** débute juste après l'ovulation et prend fin au premier jour des règles. Après expulsion de l'ovocyte, le follicule vide se transforme en **corps jaune**. Ce dernier a une durée de vie limitée de 14 jours en moyenne durant laquelle il sécrète de l'œstradiol et de la progestérone sous l'effet de la LH.

En cas de cycle non fertile, le corps jaune involue en **corps blanc** et l'arrêt de son activité sécrétoire entraîne une chute des concentrations hormonales (voir figure 7), responsable de l'arrivée des **menstruations**. Dans une situation de **fécondation** puis de grossesse, sous l'influence de la **hCG** (Hormone Chorionique Gonadotrope Humaine), le corps jaune continuera de produire de l'œstradiol et de la progestérone durant les 3 premiers mois gestationnels puis régressera au profit du placenta. (9)(12)(13)

En résumé, les différentes étapes du cycle ovarien répondent aux fluctuations des hormones sexuelles féminines et hypothalamo-hypophysaires. Ces variations hormonales sont primordiales pour assurer une fonction ovarienne optimale et leurs régulations vont être détaillées dans la partie suivante.

## A.III. Variations hormonales au cours du cycle menstruel

Au cours du cycle menstruel, ovaires et axe hypothalamo-hypophysaire se contrôlent mutuellement par l'intermédiaire de sécrétions hormonales. Ces cycles ovariens et menstruels résultent d'une régulation fine et précise des quantités d'hormones libérées mais aussi des rythmes et de la cadence de sécrétion. Trois niveaux d'action interdépendants sont identifiables : l'**hypothalamus**, l'**hypophyse** et les **ovaires**, tous régulés par une multitude de facteurs intriqués. (14)

### A.III.1. L'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien

L'**hypothalamus** est situé à la base de l'encéphale, en arrière du chiasma optique, sous le thalamus. La tige pituitaire et ses voies axonales, relie l'éminence médiane de l'hypothalamus à l'hypophyse. Ces deux organes communiquent également via des réseaux capillaires appartenant au système porte. La **GnRH** (Hormone de Libération des Gonadotrophines Hypophysaires) aussi appelée LH-RH, est un décapeptide sécrété par l'hypothalamus dans le système porte de façon autonome et pulsatile. La sécrétion hypothalamique de GnRH est la finalité d'un réseau neuroendocrine complexe intégrant une multitude de signaux internes et environnementaux sous la dépendance de neurohormones comme les endorphines, la dopamine ou la sérotonine.

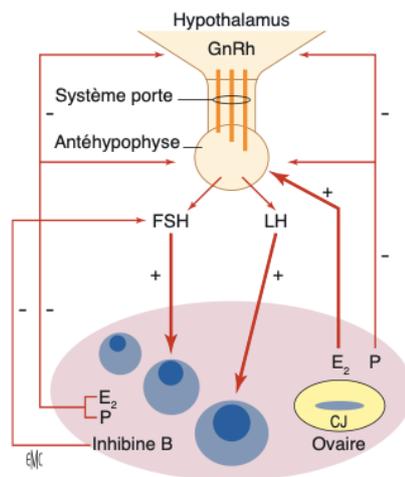
L'**hypophyse** ou **glande pituitaire**, est retrouvée au niveau de la selle turcique de l'os sphénoïde à la base de l'encéphale sous l'hypothalamus, en dehors de la barrière hémato-encéphalique. Le lobe antérieur de l'hypophyse est réceptif à la GnRH et sécrète en réponse les gonadotrophines LH et FSH. La libération de ces deux hormones est dépendante de la pulsativité de la GnRH. En effet, une exposition continue à la GnRH est responsable d'une désensibilisation des récepteurs hypophysaires à la GnRH et d'un effondrement des taux en gonadotrophines. Par ailleurs, la fréquence et l'amplitude des pulsations de GnRH oscillent en fonction du statut hormonal ou de l'avancement dans le cycle de la femme et sont responsables d'une sécrétion différentielle de LH ou FSH. Ainsi, une fréquence dite rapide des pulses (1 à 2/h) induit une libération de LH alors qu'une cadence plus lente (1 pulse toutes les 3 ou 4h) conduit à une sécrétion de FSH.

Une fois libérées, les gonadotrophines LH et FSH agissent sur des récepteurs spécifiques au niveau des ovaires et entraînent la sécrétion des hormones stéroïdes, à savoir l'œstradiol et la progestérone, par les follicules ovariens. Ces hormones, ainsi libérées par les gonades, interviendront sur les organes cibles comme l'utérus, le vagin, les glandes mammaires, les os et les vaisseaux.

L'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien s'auto-régule au moyen de rétrocontrôles déclenchés par la sécrétion d'hormones. (13)(14)(15)

### A.III.2. Rétrocontrôles et régulations de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien

L'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien est un équilibre à trois étages possible grâce à une organisation rigoureuse fondée sur des systèmes de **rétrocontrôle** et de régulations paracrines ou autocrines. Pour rappel, une sécrétion paracrine permet la régulation de structures voisines à celle qui sécrète, alors que la sécrétion autocrine autorégule l'activité de la cellule sécrétante. L'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien et ses rétrocontrôles sont représentés dans la figure 8 ci-dessous.



*Figure 8 : Régulations hypothalamiques et hypophysaires de la sécrétion ovarienne et rétrocontrôles (9)*

L'**œstradiol** ovarien exerce à la fois un rétrocontrôle positif et négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. En premier lieu, le rétrocontrôle positif de l'œstradiol sur la sécrétion hypophysaire est responsable en fin de phase folliculaire des **pics préovulatoires de LH et de FSH**, respectivement de grande et faible amplitude. Pour que ce rétrocontrôle positif puisse se manifester, il faut que les concentrations en œstradiol dépassent le seuil de 200 pg/mL pendant plus de 48h. A l'inverse, si ces critères d'importance et de durée d'imprégnation oestrogénique ne sont pas remplis, alors l'œstradiol va exercer un rétrocontrôle négatif sur les sécrétions hypothalamiques et hypophysaires.

Par ailleurs, la FSH contrôle sa propre sécrétion via la libération ovarienne d'inhibine B, régulant à la baisse la sécrétion de FSH. De plus, la progestérone exerce un rétrocontrôle négatif sur les sécrétions hypothalamo-hypophysaires et ainsi sur la sécrétion d'œstradiol.

En complément de ces axes de régulation principaux, viennent s'ajouter de nombreux neuromédiateurs et neuropeptides agissant soit directement sur les cellules de l'hypophyse soit sur les neurones hypothalamiques. On retrouve par exemple comme facteurs stimulants : l'oxyde nitrique (NO), médiateur gazeux synthétisé dans l'hypophyse ayant une action autocrine ou paracrine sur cette même glande ; ainsi que le glutamate et le neuropeptide Y augmentant la sécrétion de GnRH et LH. Les facteurs inhibiteurs sont quant à eux majoritairement représentés par les médiateurs du stress comme les peptides opioïdes, les cytokines, et la corticolibérine. Il a ainsi été démontré qu'un stress important survenant lors

de la phase folliculaire pouvait être responsable de l'arrêt transitoire de l'avancée dans le cycle menstruel. Le jeûne et la dénutrition, par inhibition de la synthèse de leptines, aboutissent également à des aménorrhées hypothalamiques. (13)(14)(15)

### A.III.3. Rôle de la progestérone et de l'œstradiol

La progestérone et l'œstradiol appartiennent respectivement aux groupes des progestatifs et des œstrogènes au sein de la grande famille des **hormones stéroïdiennes**. Cette famille compte aussi le groupe des minéralocorticoïdes avec l'aldostérone, des glucocorticoïdes avec le cortisol, et des androgènes avec la testostérone par exemple. Toutes ces molécules sont des stéroïdes synthétisés à partir du **cholestérol** et partagent différentes voies de synthèse intriquées dans un ensemble appelé **stéroïdogénèse**.

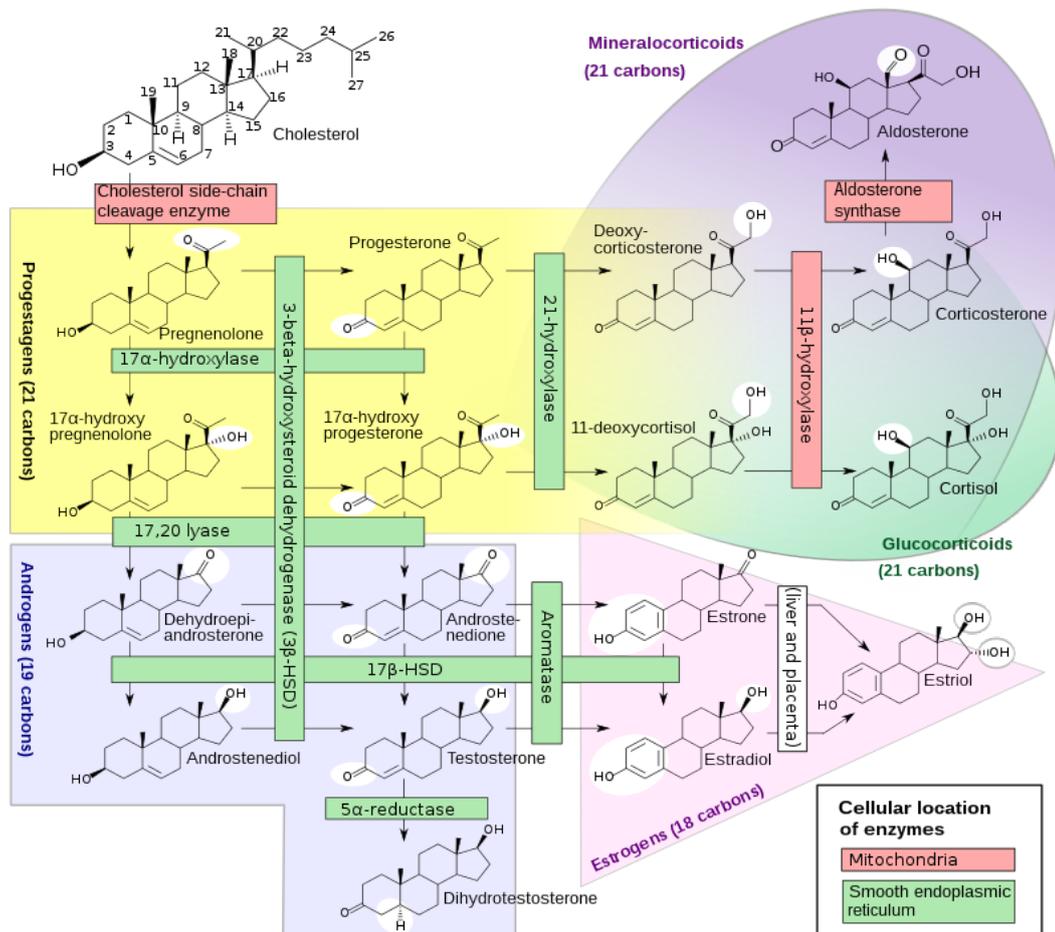


Figure 9 : Schéma des voies de synthèse composant la stéroïdogénèse (16)

Les **hormones sexuelles féminines** sont ainsi représentées par l'œstradiol et la progestérone. Ces deux hormones, très majoritairement synthétisées par les ovaires, ont un rôle primordial dans le cycle de la femme, et le tableau ci-dessous prend leurs principales fonctions sur leurs organes cibles.

	<b>Œstradiol</b>	<b>Progestérone</b>
<b>Utérus</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Contraction du myomètre</li> <li>▪ Glaière cervicale claire abondante et filante permissive vis-à-vis des spermatozoïdes</li> <li>▪ Épaississement endomètre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Relaxation du myomètre</li> <li>▪ Glaière cervicale peu abondante et épaisse non permissive vis-à-vis des spermatozoïdes</li> <li>▪ Favorise la nidation</li> <li>▪ Épaississement endomètre</li> </ul>
<b>Vagin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pH acide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pH alcalin</li> </ul>
<b>Seins</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prolifération des canaux galactophores</li> <li>▪ Développement mammaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prolifération des acini mammaires</li> <li>▪ Développement mammaire</li> </ul>
<b>Os</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Croissance et maturation osseuse</li> <li>▪ Améliore la densité de l'os</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Croissance et maturation osseuse</li> </ul>
<b>Autres</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Favorise le développement des caractères sexuels secondaires</li> <li>▪ Rôle important dans la qualité de la peau et des cheveux</li> <li>▪ Augmente la rétention d'eau</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Augmente de la température corporelle</li> <li>▪ Action anti-inflammatoire</li> <li>▪ Action diurétique</li> </ul>

#### A.IV. Cycle utérin et variations morphologiques de l'utérus

En parallèle du cycle ovarien, aboutissant à la libération d'un ovocyte, le cycle utérin prépare l'utérus à recevoir un éventuel embryon. Ce cycle est finement régulé par les hormones sexuelles féminines et directement lié au cycle ovarien.

##### A.IV.1. Généralités sur l'endomètre et le cycle utérin

L'**endomètre** est la muqueuse qui tapisse l'intérieur du corps utérin, c'est un épithélium cubique simple en phase folliculaire, qui deviendra cylindrique pseudostratifié en phase lutéale. Au sein de ce tissu, des glandes tubulaires droites sont décrites comme évoluant en glandes spiralées en avançant dans le cycle. L'endomètre est aussi composé de cellules ciliées et sécrétrices. Sous cette muqueuse, se positionne le **chorion cytogène**, tissu conjonctif assurant le soutien métabolique de l'endomètre. En effet, c'est un tissu très richement vascularisé par des artères spiralées jouant un rôle primordial lors de la nidation. Par ailleurs, le chorion cytogène est composé de trois différentes couches : une **couche fonctionnelle superficielle** à l'épaisseur variable en fonction du cycle puisque périodiquement éliminée, une

**couche spongieuse intermédiaire**, et une **couche basale profonde** qui persiste en phase menstruelle et participe à la restructuration de la couche fonctionnelle. (17)

Le **cycle utérin** est décrit comme les modifications cycliques morphologiques et physiologiques subis par l'endomètre au cours de l'activité génitale d'une femme, sous l'action des hormones sexuelles stéroïdiennes et de facteurs de croissance. Ces variations structurales ont pour objectif de créer un environnement propice à la nidation d'un embryon au sein de l'utérus. Si le cycle n'aboutit pas à une fécondation et une nidation, l'endomètre desquame et les menstruations annoncent le début d'un nouveau cycle utérin qui sera rythmé par les sécrétions périodiques ovariennes. Le cycle utérin se décompose en trois phases successives : **proliférative, sécrétoire et menstruelle**. (18)

#### A.IV.2. Phase proliférative (J4 - J14)

La phase proliférative est **synchrone avec la phase folliculaire** ovarienne puisqu'elle est sous l'influence de l'œstrogène sécrété par le follicule en cours de maturation. (9) Elle succède aux menstruations et permet la régénération de l'endomètre ayant desquamé. La prolifération du stroma, des cellules épithéliales et des vaisseaux est permise par une forte augmentation du nombre de mitoses et de la synthèse d'ADN. Cette multiplication cellulaire entraîne un épaissement croissant de l'endomètre avec des noyaux cellulaires étagés lui conférant un aspect d'épithélium pseudo-stratifié aux cellules cylindriques. En outre, les glandes droites gagnent en volume de façon rectiligne initialement puis finissent par adopter une forme tortueuse.

L'œstrogène demeurant l'hormone clef de cette phase de croissance tissulaire, le nombre de récepteurs aux œstrogènes croît progressivement au sein des noyaux des cellules glandulaires, stromales et endothéliales. L'action mitogénique de l'œstrogène s'exerce par une action paracrine grâce à des facteurs de croissance comme le VEGF qui stimule par exemple la différenciation des capillaires et la croissance des artères spiralées. Les récepteurs aux œstrogènes atteignent leur taux maximal en fin de phase proliférative puis leur concentration diminue après l'ovulation pour devenir indétectable en phase lutéale. (18)(19)

D'autre part, l'œstrogène stimule également la synthèse des récepteurs à la progestérone pour que le tissu endométrial soit préparé à répondre à cette hormone lors de la phase lutéale.

#### A.IV.3. Phase sécrétoire (J14 - J28)

La phase sécrétoire, **concomitante avec la phase lutéale**, est marquée par la sécrétion de progestérone via le corps jaune, entraînant l'arrêt de la prolifération des cellules endométriales au profit de leur différenciation.

La progestérone a une action anti-œstrogénique se traduisant par l'inhibition de la synthèse des récepteurs à l'œstrogène et la suppression de la production de la 17 $\beta$ -hydroxydéshydrogénase, enzyme responsable de la conversion de l'œstrogène en œstrone, hormone beaucoup moins affine pour ses récepteurs aux œstrogènes. Paradoxalement, la progestérone inhibe aussi la synthèse de ses propres récepteurs à la progestérone. La concentration en récepteurs à la progestérone est donc maximale au moment de l'ovulation et en phase sécrétoire précoce avant de s'effondrer sous l'effet de la progestérone. (9)(20)

Par ailleurs, les glandes endométriales deviennent de plus en plus sinueuses et acquièrent des vacuoles riches en glycogènes à leur pôle basal. Ces vacuoles migrent progressivement au pôle apical, et permettent la sécrétion de vésicules concentrées en glycogène, maximale au 21<sup>ème</sup> jour. Cette période, appelée **fenêtre d'implantation**, coïncide avec le pic de sécrétion de progestérone et correspond au moment le plus propice à l'implantation d'un œuf fécondé.

En parallèle, un **œdème interstitiel** stromal se forme. En effet, sous l'effet de la progestérone, les fibroblastes sécrètent des prostaglandines responsables d'une augmentation de la perméabilité capillaire et d'une multiplication endothéliale. Ainsi, une croissance des artérioles spiralées est décrite et ces dernières montent en vrille dans le stroma en voyant leur taille multipliée par 10.

Autour du 23<sup>ème</sup> jour, les fibroblastes utérins se transforment en **cellules pré-déciduales**, identifiables par leur cytoplasme élargi, une forte activité mitotique et une membrane basale riche en laminine péricellulaire. Dans le cadre d'une grossesse, les cellules pré-déciduales vêtiront des fonctions métaboliques bénéfiques pour l'embryon et constitueront la couche déciduale du placenta. Si le cycle est infertile, elles dévoileront leurs fonctions phagocytaires concourant à la rupture du collège extracellulaire et de l'endomètre pendant les menstruations. (18)

#### A.IV.4. Phase menstruelle (J1 - J4)

Les menstruations sont initiées par la **chute du taux de progestérone et d'œstrogène** en fin de phase lutéale. De fait, l'effondrement de la concentration de progestérone provoque l'altération des membranes lysosomales et des enzymes lytiques sont déchargées dans le cytoplasme des cellules endométriales et les espaces intercellulaires. Ces enzymes, avec par exemple les métalloprotéases matricielles, concourent à la **destruction de la matrice extracellulaire et des membranes basales**. La membrane des vaisseaux est ainsi altérée,

provoquant une extravasation des globules rouges, une thrombose vasculaire et une nécrose tissulaire. De plus, les **cellules décidualisées** acquièrent la capacité de phagocytose et participent activement à la digestion du collagène extracellulaire. Les chémokines, molécules chémoattractives, sont quant à elles, responsables du recrutement de nombreux leucocytes prenant part à la dégradation de l'endomètre via un processus inflammatoire. En parallèle, les prostaglandines, dont les taux ont augmenté dès la phase sécrétoire, atteignent leur concentration maximale en phase menstruelle. Ces molécules sont des médiateurs vasoactifs responsables d'une **vasoconstriction et d'une contraction du myomètre** conduisant à l'ischémie puis à la desquamation de la partie fonctionnelle de l'endomètre.

Finalement, la progestérone permettait le maintien de l'hémostasie au sein de l'endomètre, sa chute en phase menstruelle entraîne donc une fibrinolyse et l'écoulement de sang incoagulable. (18)(20) Le tissu menstruel est composé d'un ensemble de cellules stromales, de glandes et de vaisseaux rompus, mais aussi d'amas plaquettaires et de nombreux leucocytes, sur un fond hémorragique et inflammatoire. La **durée des menstruations est en moyenne de 3 à 5 jours**, au-delà les menstruations seront considérées comme pathologiques. (19)

Les menstruations sont stoppées par la mise à nu de la partie basale de la muqueuse et la vasoconstriction de ses artères. Les macrophages et polynucléaires demeurent présents dans cette partie de la muqueuse et permettent de nettoyer le tissu nécrosé en cours de desquamation. (17)

Le cycle menstruel résulte d'une intrication complexe entre cycle ovarien et cycle utérin mais également entre variations hormonales, changements morphologiques et fonctions reproductrices. Cet équilibre, s'il est rompu, peut être responsable de pathologies multiples, systémiques ou gynécologiques, dont fait partie l'endométriose

## B. L'ENDOMETRIOSE

### B.I. Définition

L'endométriose est une maladie inflammatoire chronique à point de départ gynécologique. Elle est définie histologiquement par la présence de tissu endométrial en dehors de la cavité utérine. Le comportement de ce tissu extra utérin, dit endomètre ectopique, mime celui de l'endomètre physiologique en décrivant une croissance cyclique succédée d'une desquamation et d'une hémorragie. A la différence du tissu menstruel utérin, le sang et les cellules desquamées ne peuvent ici pas être éliminés et induisent une réponse inflammatoire cyclique locale. Avec la répétition des cycles, apparaissent des kystes, nodules, lésions, tissus cicatriciels et adhérences à l'origine d'une forte hétérogénéité de symptômes en lien avec une multitude de localisations possibles. (21)(22)(23)

L'endométriose n'est pas systématiquement pathologique ou symptomatique, et il existe un consensus pour parler d'endométriose en tant que maladie uniquement en présence de douleur, de symptômes ou d'infertilité. Les manifestations douloureuses rythmées par le cycle menstruel sont le signe le plus évocateur d'endométriose mais il ne faut ni négliger ni méconnaître les autres manifestations de cette maladie. En effet, l'endométriose peut aussi être responsable de symptômes systémiques, digestifs, urologiques et neurologiques, bien moins documentés et connus du grand public. (24)(25)

Cette pathologie toucherait 10% des femmes en âge de procréer et représente la première cause d'infertilité en France. Pourtant, les patientes doivent encore attendre en moyenne 7 ans entre le début de l'apparition de leurs symptômes et le diagnostic d'endométriose. (21)

L'endométriose est une entité complexe, très hétérogène et multifactorielle, demeurant encore mal comprise dans le milieu scientifique malgré sa médiatisation grandissante. Il n'existe pas une endométriose mais des endométrioses aux caractéristiques multiples et singulières nécessitant une prise en charge individualisée. (26)

### B.II. Différentes formes cliniques

D'un point de vue didactique, les lésions d'endométrioses sont classées en trois catégories, pouvant être associées chez la même patiente.

**L'endométriose péritonéale ou superficielle**, correspond à de petites lésions superficielles uniquement localisées au niveau du péritoine et dont la profondeur d'invasion ne dépasse pas 5 millimètres. Ces lésions peuvent avoir différents aspects : les lésions actives sont rouges,

hémorragiques et inflammatoires, les lésions anciennes auront une couleur brunâtre voire noire et enfin les lésions cicatricielles seront décrites comme blanchâtres.

L'**endométriome ovarienne** se caractérise par des lésions kystiques ovariennes aussi appelées endométriomes ovariens. Ce sont des lésions hémorragiques issues d'une invagination de la surface ovarienne, contenant un liquide visqueux marron chocolat, résultat de la dégradation des cellules et du sang au fil des mois. L'endométriome et l'ovaire deviennent parfois indissociables rendant difficile l'exérèse du kyste.

L'**endométriome profonde sous péritonéale** est représentée par des lésions fibreuses avec une composante fibromusculaire proportionnellement supérieure à la composante endométriale. Ce sont des nodules profondément infiltrants, avec une capacité d'invasion supérieure à 5 millimètres, qui se comportent comme des tumeurs bénignes en envahissant les organes : ligaments utéro-sacrés, vagin, tube digestif, vessie, uretères, racines sacrées, paroi abdominale, région pleuro-pulmonaire, diaphragme, etc. L'évolution de ces lésions concourt à la formation d'adhérences intra-pelviennes et intra-abdominales responsables d'une altération de l'architecture de ces régions anatomiques et d'une inflammation chronique des zones atteintes.

L'**adénomyose** n'est pas considérée comme un sous type d'endométriome, même si elle est définie par la présence d'îlots endométriaux dans le myomètre utérin conduisant à la formation de microkystes endométriaux. Il existe deux formes différentes, l'adénomyose interne ou classique, décrivant une invasion de l'endomètre vers le myomètre, et l'adénomyose externe traduisant un envahissement du périmètre vers le myomètre par une endométriome profonde. (21)(25)(27)(28)(29)

### B.III. Épidémiologie et prévalence

La prévalence et l'incidence de l'endométriome sont aujourd'hui difficiles à évaluer car l'épidémiologie est une science nécessitant une définition claire de la maladie et des méthodes diagnostiques linéarisées et non invasives. L'étude épidémiologique de l'endométriome est donc entravée par l'existence concomitante de multiples définitions et classifications, ainsi qu'un manque d'homogénéité sur les méthodes diagnostics et l'inexistence de techniques non invasives.

Le chiffre le plus largement admis par les scientifiques et relayé par les médias est **qu'une femme sur dix en âge de procréer serait atteinte d'endométriome, soit 10 %**. Toutefois, une très grande hétérogénéité est retrouvée dans les études de prévalence qui s'efforcent de préciser cette valeur. En effet, sur 11 études évaluant la prévalence de l'endométriome chez les patientes souffrant d'algies pelviennes chroniques, les résultats varient de 2 à 74%.

Plusieurs études admettent que la prévalence de l'endométriose chez les femmes souffrant d'algies pelviennes chroniques serait supérieure à 33%. Cette forte variabilité confirme le manque d'uniformité dans les méthodes diagnostics, les définitions et les classifications de cette maladie. (30)(31)(32)

Pour aller plus loin, **20 à 30% des femmes atteintes d'endométriose ont des lésions profondes**. Par extension, 2 à 3 % des femmes en âge de procréer souffriraient d'une endométriose profonde ou sous péritonéale. (27)(33) Cette estimation est réévaluée dans une seconde étude épidémiologique, admettant qu'environ 0,5% des femmes en âge de procréer serait atteinte d'une endométriose profonde soit 3 à 10% des femmes souffrant de douleurs pelviennes chroniques. (34)

#### B.IV. Facteurs de risque

Dans ce contexte de pathologie polymorphique, les études parviennent difficilement à identifier les facteurs de risques. De fait, à ce jour, les facteurs de risque de l'endométriose semblent être multiples et demeurent encore mal connus. Le tableau ci-dessous reprend les facteurs de risques et facteurs protecteurs suspectés être impliqués dans l'endométriose. Dans l'ensemble, l'apparition de l'endométriose semble être favorisée par les facteurs augmentant l'imprégnation oestrogénique et l'abondance du flux menstruel. (35)(36)

Facteurs de risque	Facteurs protecteurs
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Courte durée des cycles (moins de 25 jours)</li> <li>▪ Menstruations abondantes ou prolongées (ménorragies)</li> <li>▪ Age précoce de la ménarche</li> <li>▪ Nulliparité</li> <li>▪ Antécédents familiaux au premier degré</li> <li>▪ Indice de masse corporelle (IMC) faible</li> <li>▪ Alimentation riche en graisses saturées et/ou viande rouge</li> <li>▪ Forte consommation de caféine</li> <li>▪ Forte consommation d'alcool</li> <li>▪ Malformations utérines obstructives</li> <li>▪ Maladies auto immunes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Utilisation de contraceptifs oraux</li> <li>▪ IMC élevé</li> <li>▪ Exercice physique régulier</li> <li>▪ Alimentation anti-inflammatoire ou riche en poisson gras, oméga 3, et légumes</li> <li>▪ Parité et multiparité</li> <li>▪ Ménarche tardive</li> <li>▪ Femmes ménopausées</li> </ul>

Les résultats des études se contredisent et plusieurs controverses persistent autour de l'influence des facteurs de risque ou de protection associés à l'endométriose. Des études ultérieures doivent être menées afin d'affirmer l'implication de ces facteurs dans la pathogénèse de l'endométriose. (35)(36)

## B.V. Différentes théories pathogéniques

L'endométriose ne bénéficie pas d'un consensus sur son origine pathogénique. En effet, dans le monde scientifique cinq théories principales coexistent, s'affrontent et se complètent pour tenter d'expliquer le développement ectopique de ce tissu endométrial. Ces hypothèses sont représentées par les théories : des **menstruations rétrogrades**, de la **métaplasie cœlomique**, des **métastases ou embolies veineux et lymphatiques**, des **résidus embryonnaires** et des **cellules souches**. Aucune de ces théories ne justifiant à elle seule toutes les formes cliniques de l'endométriose, la réalité pathogénique de cette maladie réside probablement dans une intrication de ces différentes théories. De nouvelles études admettent également la possibilité que chaque forme d'endométriose bénéficierait d'une pathogénèse propre, et qu'ainsi nous ne serions pas confrontés à une maladie mais plusieurs maladies, distinctes dès leurs genèses. (37)(35)

### B.V.1. Théorie des menstruations rétrogrades

La théorie des menstruations rétrogrades est actuellement la plus largement acceptée dans la littérature scientifique. Dans les années 1920, John Albertson Sampson propose pour la première fois que l'endométriose proviendrait d'un **flux rétrograde de cellules d'endomètre** viables vers les trompes puis la cavité péritonéale, au moment des menstruations. Ainsi les cellules sont refluees cycliquement à chaque période de règles et s'implantent progressivement dans le péritoine et les organes pelviens. (37)(38)

Cette théorie est appuyée par de nombreux arguments. Pour commencer, plusieurs études sur des modèles animaux observent le développement de lésions endométriosiques suite à l'inoculation de cellules menstruelles autologues directement dans la cavité pelvienne. Les résultats d'une de ces études montrent que 46 % des primates développent des implants d'endométriose dès la première inoculation d'endomètre menstruel cureté et 100 % au second cycle d'inoculation consécutif. (39)

L'hypothèse de la régurgitation dans la formation de l'endométriose est également renforcée par le fait que les facteurs favorisant le reflux menstruel dans son amplitude ou sa fréquence, sont aussi des facteurs de risque d'endométriose. On peut citer les pathologies gynécologiques obstructives tels que l'hymen imperforé ou la sténose cervicale, les

ménarches précoces, les menstruations prolongées ou abondantes et les cycles courts. (30)(40)

A ce jour, ce mécanisme de reflux est le seul capable d'expliquer la répartition anatomique des lésions d'endométriose dans la cavité abdomino-pelvienne. De fait, cette distribution semble traduire l'effet de la gravité sur le produit menstruel reflué, avec une prédominance des implants au niveau des organes proches du pavillon des trompes et des zones déclives du pelvis comme le cul-de-sac de Douglas, les ligaments utéro sacrés ou la face antérieure du rectum. (37)(35) Ainsi, dans le cadre de l'endométriose profonde, 90% des lésions sont retrouvées dans le compartiment postérieur pelvien. (30) De plus, une atteinte asymétrique des lésions est décrite avec une plus forte prévalence côté gauche. Cette asymétrie serait secondaire à la présence du côlon sigmoïde, véritable obstacle à la circulation péritonéale des cellules régurgitées, entraînant alors une accumulation et une implantation de ces dernières. (37)(35)

Toutefois, le phénomène de menstruations rétrogrades est retrouvé physiologiquement chez 76 à 90% des femmes, mais seulement une minorité développera une endométriose. Ces chiffres confirment que cette théorie du reflux ne suffit pas à expliquer entièrement la greffe endométriale et la survenue de la maladie. Plusieurs phénomènes sont à étudier pour élucider l'invasion, la survie et la prolifération de ces cellules refluees. Enfin, le reflux menstruel de cellules d'endomètre viable demeure une théorie contestée car elle ne permet pas de rendre compte de l'endométriose chez les adolescentes prépubères ou chez les hommes, et des localisations aberrantes extra-péritonéales comme le cerveau ou les poumons. (39)

### B.V.2. Théorie de la métaplasie coelomique

L'hypothèse de la métaplasie coelomique est développée par Ivanov puis Meyer en 1898. La métaplasie est définie comme étant la capacité d'un tissu différencié à se transformer en un autre tissu différencié mais de localisation anormale. Ainsi, cette théorie suggère que les **cellules épithéliales de la cavité coelomique subissent un processus métaplasique vers les cellules endométriales** sous l'influence de différents facteurs infectieux, hormonaux ou toxiques. En effet, en embryologie, les canaux de Müller, le péritoine pelvien et l'épithélium germinal, dérivent tous du même épithélium de la paroi du coelome embryonnaire. Le péritoine pourrait par conséquent, contenir des cellules capables de se différencier en cellules endométriales au fil du temps.

Cette piste permettrait d'expliquer les rares cas d'endométriose masculine, ainsi que l'endométriose chez les femmes prépubères et les endométrioses extra-péritonéales comme la forme pleurale.

Néanmoins, les formes extra-péritonéales peuvent aussi provenir d'un passage trans-péritonéal ou trans-diaphragmatique des cellules du reflux menstruel. Par ailleurs, les

hommes atteints d'endométriose étaient systématiquement sous traitement oestrogénique, rendant impossible l'exclusion d'une théorie de stimulation hormonale des restes müllériens. Finalement, si la métaplasie cœlomique revêtait les mêmes similarités que les autres types de métaplasie, une augmentation significative du nombre de cas d'endométriose serait décrite en avançant dans les âges, or rien de tel n'a été observé dans la prévalence de l'endométriose. (37)(35)

### B.V.3. Théorie des métastases ou emboles veineux et lymphatiques

Décrite par Alban et Sampson dans les années 1920, cette théorie propose que l'endométriose résulterait d'une **dissémination des cellules endométriales par les voies lymphatiques et hématogènes**. La naissance de cette hypothèse remonte à la découverte en 1927 d'endomètre dans les veines utérines de patientes atteintes d'endométriose. En parallèle, des îlots d'endométriose ont été retrouvés dans les ganglions lymphatiques des malades.

Les atteintes de l'ombilic, de l'espace rétropéritonéal et des zones extra-péritonéales (cérébrales, nerveuses, pulmonaires, osseuses...) pourraient alors être admises par une circulation des cellules dans les réseaux lymphatique et hématogène pelviens puis généraux.

En revanche, si cette théorie révèle les voies de dissémination possible de l'endométriose, elle ne résout en rien la problématique autour des capacités d'invasion et de survie des cellules endométriales. (37)(35)(41)

### B.V.4. La théorie des résidus embryonnaires

Développée par Russel en 1899, cette hypothèse propose que l'endométriose ait pour origine un **défaut lors des premières étapes de l'organogenèse**. Ainsi, les îlots ectopiques d'endométriose proviendraient d'une anomalie au moment de la différenciation et de la migration des canaux de Müller, appelée müllerianose. Pour rappel, les canaux de Müller sont des organes embryologiques pairs, qui migrent et se différencient pour donner l'appareil génital féminin. Un dysfonctionnement migratoire lors de l'organogénèse entraînerait donc une répartition et propagation endométriale anormale à terme. (35)(42)

En 2009, une étude a appuyé ce concept en démontrant qu'il existait du tissu endométrial ectopique sur les trajets migratoires des canaux müllériens chez 11 % des fœtus étudiés. Ce pourcentage n'est pas sans rappeler celui d'une grande majorité des études épidémiologiques estimant la prévalence de l'endométriose chez les femmes en âge de procréer autour de 10%. En outre, les localisations préférentielles de ces structures endométriales étaient : le septum recto-vaginal, le cul-de-sac de Douglas, la paroi postérieure de l'utérus, le rectum et la musculature de l'utérus. Cette répartition anatomique en région pelvienne postérieure est

superposable avec la distribution des lésions les plus fréquentes chez les femmes atteintes d'endométriose.

Malheureusement cette étude n'a pas un niveau de preuve suffisamment fort pour faire valoir cette théorie puisque seulement 36 fœtus étaient inclus. (42)

#### B.V.5. La théorie des cellules souches

Les menstruations reposent sur le principe de desquamation de la couche fonctionnelle de l'endomètre suivie d'une période de régénération de ce même tissu grâce à sa couche basale. Cette reconstitution de matière suppose la présence d'un pool de cellules souches au sein de la couche basale de l'épithélium endométrial. La formation de lésions endométriosiques s'explique par la fonction de pluripotence des cellules souches leur conférant la capacité de se différencier en un ou plusieurs types de cellules spécialisées.

Leyendecker avance que les femmes atteintes d'endométriose auraient une **érosion en excès de la couche basale lors des menstruations entraînant une libération de cellules souches**. Ces dernières, si elles subissent le phénomène de menstruations rétrogrades physiologiques, pourraient être responsables de la formation d'îlots ectopiques d'endométriose. Une étude réalisée sur des modèles babouins, observe que 100% des animaux développent une endométriose suite à l'inoculation de fragments de couche basale d'endomètre riche en cellules souches. (37)(39)

Brosens quant à lui, postule que les **saignements utérins néonataux, riches en cellules progénitrices, subiraient un reflux** aboutissant à un dépôt de cellules souches dans la cavité péritonéale. A l'adolescence, ces implants de cellules se réactivent en réponse aux hormones ovariennes. (43) Alternativement, on peut également réfléchir à la possibilité d'un transport lymphatique ou hématogène de ces cellules progénitrices.

Toutefois, cette théorie des cellules souches nécessite d'être appuyée par plus d'études scientifiques, les connaissances étant grandissante à ce sujet à notre époque.

Au total, l'endométriose est une maladie multifactorielle dont l'origine pathogénique demeure inconnue. La forme clinique d'endométriose la plus sévère mais aussi la moins fréquente est représentée par l'endométriose sous-péritonéale.

## C. L'ENDOMETRIOSE PROFONDE SOUS PERITONEALE

L'endométriose sous-péritonéale est la plus infiltrante des endométrioses et c'est pourquoi elle est actuellement considérée comme étant la forme clinique la plus sévère, avec une prise en charge complexe. Cette complexité résulte d'une mauvaise connaissance des mécanismes pathogéniques de cette maladie, rendant impossible, d'une part : le développement de thérapeutiques spécifiques efficaces et une prise en charge efficiente, et d'autre part : la linéarisation des méthodes diagnostiques et la mise en place de techniques peu invasives. Il apparaît donc urgent de comprendre la physiopathologie de l'endométriose profonde en vue de développer des méthodes de diagnostic et de prise en charge performantes.

Par ailleurs, la localisation des lésions pouvant être multiples, la clinique de cette forme d'endométriose est hypervariable et les critères d'inclusions pour les études ou méta-analyses sont difficilement reproductibles. Une classification claire et une bonne connaissance de l'anatomopathologie sont nécessaires pour homogénéiser les études et cerner les différents degrés de gravité de la maladie.

Longtemps considérée comme une affection uniquement gynécologique, ce sont aujourd'hui les impacts extra-gynécologiques et systémiques de l'endométriose sous-péritonéale qui inquiètent et interrogent les scientifiques. (44)(45)

### C.I. Anatomopathologie

L'endométriose profonde est une pathologie très hétérogène avec une répartition des lésions selon la fréquence suivante : **ligaments utéro-sacrés** (50% des cas), **cul-de-sac recto-utérin** (15 %), **intestin** (20%), **vessie** (10%) et **uretères** (3%). (Voir figure 10). En dehors de la cavité pelvienne, le **sigmoïde**, le **côlon droit**, l'**appendice** et l'**iléon terminal** sont les localisations actuellement considérées comme les plus fréquentes. Toutefois selon certaines études, les atteintes extrapelviennes ou extragénitales représenteraient 5 à 12% des lésions et demeureraient encore largement sous estimées en raison d'un manque de diagnostic. Parmi ces formes sous évaluées et méconnues on retrouve des localisations : **diaphragmatiques**, **thoraciques**, **pariétales**, **nerveuses** et **cérébrales**. (30)

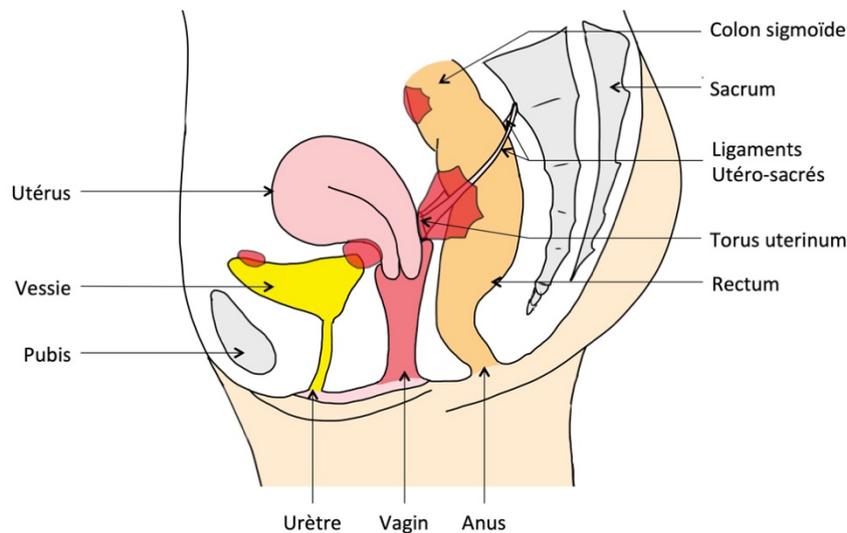


Figure 10 : Schéma d'une coupe sagittale de la région pelvienne et localisation des lésions courantes d'endométriose sous-péritonéale (en rouge) (46)

L'endométriose sous-péritonéale peut ainsi être classée en fonction de la localisation des atteintes. De fait, plusieurs formes cliniques d'endométriose profonde sont décrites :

- endométriose des ligaments utérosacrés,
- endométriose du cul-de-sac recto-utérin,
- endométriose intestinale,
- endométriose des voies urinaires,
- endométriose thoracique,
- endométriose diaphragmatique,
- endométriose pariétale,
- endométriose nerveuse,
- endométriose cérébrale.

Les atteintes d'endométriose profonde sont fréquemment associées entre elles et multifocales.

#### C.I.1. Endométriose des ligaments utérosacrés et du cul-de-sac recto-utérin

L'**endométriose des ligaments utéro-sacrés** se traduit par un épaissement de plus de 3 mm et/ou une lésion nodulaire fibreuse conduisant à une perte de souplesse du ligament et une altération de la mobilité des structures voisines entre elles. L'infiltration ligamentaire est unilatérale dans 65,6% des cas contre 34,4% des patientes avec des atteintes bilatérales, fréquemment associées à des lésions plus sévères des tissus environnants. 83,2% des implants des ligaments utéro-sacrés sont isolés, c'est-à-dire sans association avec une autre forme d'endométriose sous-péritonéale chez la même patiente.

L'**endométriose du cul-de-sac recto-utérin** se manifeste par des nodules envahissant l'espace constitué par le repli de péritoine en arrière de l'utérus et en avant du rectum. Un comblement

de cet espace par des lésions d'endométriose, du tissu fibreux voire des adhérences entraîne une baisse significative de la liberté de mouvement des structures ainsi reliées. (47)(48)(49)

### C.I.2. Endométriose intestinale

12 à 15% des patientes souffrant d'une endométriose sous-péritonéale présentent des lésions digestives. L'endométriose intestinale est définie comme une **infiltration de tissu endométrial**, majoritairement fibromusculaire, au niveau de la paroi intestinale de l'extérieur vers la lumière digestive. Une minorité de lésions et de nodules sont dits superficiels et ne vont intéresser que la couche séreuse, mais le plus souvent les implants seront plus agressifs et atteindront la musculuse ou très rarement la muqueuse. D'autres part, autour de ces nodules se forment une hyperplasie du muscle lisse et une **fibrose** aboutissant à un épaissement de la paroi et parfois même un rétrécissement de la lumière intestinale. Finalement, des **adhérences**, sous forme de tissu fibreux en toile, sont fréquemment observées comme responsables de la fixation des organes en position anormale voir de leur accollement avec des structures voisines.

Les atteintes digestives concernent le **rectum** et la **jonction recto-sigmoïde** dans plus de 65,7% des cas, le **côlon sigmoïde** (17,4%), le **cæcum**, l'**appendice** et la **jonction iléo-caecale** (10,5 %), l'**intestin grêle** (4,7%) et l'**omentum** (1,7%). (Voir figure 11) Selon une étude, seulement 10% des endométries digestives demeurent isolées, ainsi cette forme clinique d'endométriose s'intègre dans la majorité des cas dans un contexte de maladie sévère et multifocale.

Au total, les lésions digestives sont directement responsables d'une **inflammation** et d'une **irritation chronique intestinale** mais aussi d'une **perte du péristaltisme et de l'élasticité**. (50)(51)(52)

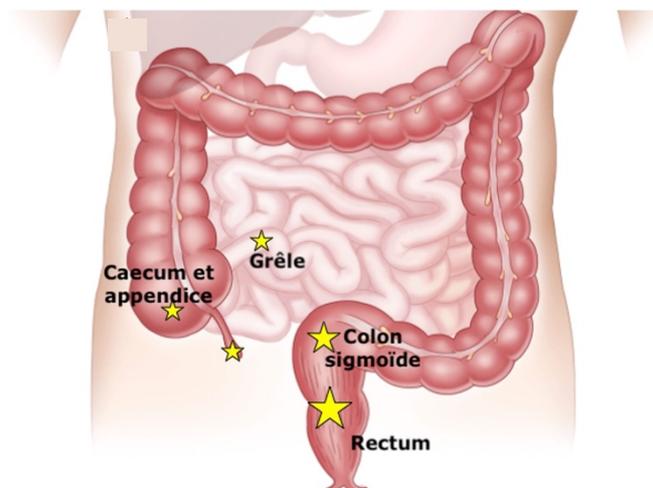


Figure 11 : Schéma d'une coupe frontale de la sphère digestive et localisation des lésions d'endométriose digestive (étoiles jaunes) (52)

### C.I.3. Endométriose des voies urinaires

A minima 10% et certaines études vont jusqu'à dire que 53% des femmes atteintes d'endométriose sous-péritonéale souffrent d'une lésion de l'appareil urinaire avec : 85% de lésions vésicales, 12% urétérales et 3% rénales.

L'**endométriose vésicale** est définie comme une infiltration de glandes et de stroma endométriaux au sein du muscle détroisor de la vessie. Le dôme vésical est la région la plus fréquemment envahie.

L'**endométriose urétérale** peut avoir de lourdes conséquences puisque sans prise en charge elle provoque une sténose urétérale progressive et une altération silencieuse de la fonction rénale appelée hydronéphrose. L'origine de cet étranglement urétéral est le plus souvent **extrinsèque** avec une invasion des tissus conjonctifs environnants ou de l'adventice urétérale, entraînant une inflammation et une fibrose puis une compression de la paroi urétérale. Plus rarement l'endométriose urétérale est **intrinsèque** et se caractérise par un envahissement de la musculature urétérale. (53)(54)(55)

L'**endométriose rénale** demeure exceptionnelle, et se présente comme un kyste de tissu glandulaire endométrial envahissant le parenchyme rénal et conduisant à un épaissement de la paroi rénale. (56)

### C.I.4. Endométriose thoracique et diaphragmatique

L'**endométriose thoracique** se manifeste par une atteinte du parenchyme pulmonaire, à savoir les bronchioles, les alvéoles et les capillaires, ou d'un des deux feuillets de la plèvre. Dans 85% des cas, les lésions sont observées dans l'hémithorax droit. Ces infiltrations d'endométriose sont responsables de manifestations radiologiques cataméniales comme le **pneumothorax** et le **hémothorax** chez respectivement 73% et 14% des patientes. Le pneumothorax cataménial est caractérisé comme la survenue récidivante d'un pneumothorax dans les 72h suivant le début des menstruations. Plus rarement, il est décrit une hémoptysie (7%) et un nodule pulmonaire (6%). Les atteintes bronchiques et trachéales semblent exceptionnelles. 80% des patientes atteintes d'endométriose thoracique présentent simultanément une autre forme d'endométriose. (57)(58)(59)

L'**endométriose du diaphragme** se présente sous forme de microkystes fongés, de placards fibreux ou d'orifice sur le versant thoracique ou abdominal du diaphragme, voire sur les deux versants conjointement. 87% des lésions se situent dans l'hémicoupe droite du diaphragme et 70% des patientes présentent des implants multiples. Classiquement, l'atteinte du diaphragme est responsable de douleurs thoraciques fonctionnelles et d'une dyspnée mais cette forme peut aussi entraîner des pneumothorax ou hémothorax cataméniaux lorsque le versant thoracique est touché puisque les structures pulmonaires sont voisines. (57)(60)

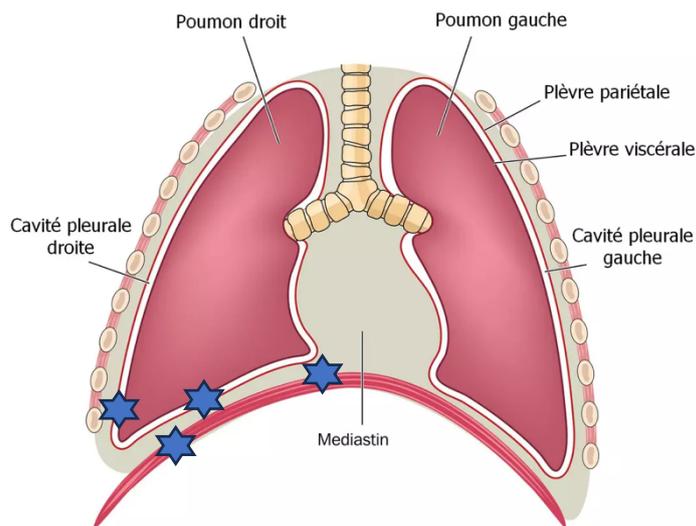


Figure 12 : Schéma d'une coupe frontale des poumons et du diaphragme avec localisation des lésions d'endométriose thoracique et diaphragmatique

#### C.1.5. Endométriose pariétale

Cette forme correspond à une atteinte de la **paroi abdominale** avec des implants au niveau du tissu adipeux ou des muscles abdominaux. Dans la majorité des cas, ces atteintes sont secondaires à un acte chirurgical avec hystérotomie, ainsi la césarienne représente 90% des étiologies. Les lésions sont localisées sur ou en regard de la cicatrice et ont un délai d'apparition moyen de 2,2 ans. (57)(61)

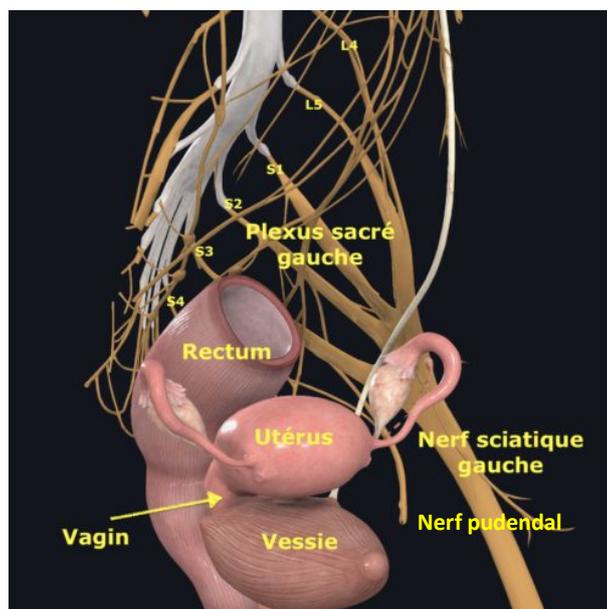
#### C.1.6. Endométriose nerveuse

Selon plusieurs études, l'atteinte des nerfs périphériques et des plexus nerveux reste très largement sous-estimée dans l'endométriose sous-péritonéale. En effet, puisque l'endométriose infiltre de nombreuses structures sur les territoires des passages nerveux, l'inflammation, la compression extrinsèque ou l'invasion directe de nerfs périphériques semblent être raisonnablement envisageables. De plus, 37% des patientes endométriosiques souffrent de douleurs neuropathiques.

Les atteintes nerveuses les plus documentées sont celles des plexus et racines sacrés (voir figure 13) pour 57% des cas et du nerf sciatique plus spécifiquement pour 39%. Les lésions isolées des nerfs obturateur, hypogastrique, fémoral, splanchnique et pudendal semblent moins représentées.

Les implants nerveux sont décrits comme des lésions kystiques entourées de tissus inflammatoires et fibreux, qui enserrant, étranglent ou envahissent un territoire nerveux plus ou moins sévèrement. Ils sont responsables d'une altération de la transmission des signaux

nerveux somatiques, sensitifs, et végétatifs, provoquant respectivement des troubles dans la réponse motrice volontaire des muscles squelettiques, des atteintes de la perception, et des dysfonctionnements dans les contractions viscérales autonomes. (57)(62)(63)



*Figure 13 : schéma anatomique du plexus sacré gauche, des nerfs sciatique et pudendal gauches ainsi que leurs rapports avec les organes de voisinage (63)*

### C.I.7. Endométriose cérébrale

L'atteinte du système nerveux central est rarissime et exceptionnelle en comparaison à l'atteinte périphérique. Ces lésions sont trop peu fréquentes pour être suffisamment documentées.

L'endométriose sous-péritonéale, de par son caractère infiltrant, est capable d'envahir de multiples territoires et structures différentes. La complexité de cette pathologie réside dans l'hétérogénéité des atteintes qu'elle peut provoquer. Chaque localisation expose à des symptômes différents et les atteintes étant fréquemment multifocales et associées entre elles, une multiplicité de tableaux cliniques sont retrouvés dans l'endométriose sous-péritonéale.

## C.II. Sémiologie

La douleur et l'infertilité sont aujourd'hui largement associées à l'endométriose mais la réalité de sa forme profonde est bien plus complexe. Les conséquences du caractère infiltrant de cette pathologie sont multiples. De fait, la localisation et l'évolution des lésions sont hypervariables et imprévisibles d'une patiente à une autre. Par ailleurs, les dérèglements immunitaires, les troubles hormonaux, les altérations du système somato-nerveux et l'inflammation chronique associés à l'endométriose sous-péritonéale, sont tous responsables de tableaux cliniques atypiques et complexes.

D'autre part, la gravité anatomique de l'endométriose n'a pas de valeur prédictive sur l'intensité des symptômes. En d'autres termes, des femmes atteintes d'une maladie anatomiquement sévère avec des implants viscéraux peuvent avoir une clinique minime et au contraire, des femmes avec des endométrioses peu infiltrantes et localisées peuvent présenter des symptômes graves et handicapants.

L'intrication de ces éléments aboutit à une multitude de symptômes et de tableaux cliniques différents possibles. Chaque endométriose est unique et il existe autant de symptômes que d'endométrioses. (21)(30)(40)

### C.II.1. Les symptômes évocateurs mais non spécifiques

L'endométriose accuse aujourd'hui un délai moyen de diagnostic de 7 ans. Ce retard peut en partie être expliqué par la symptomatologie peu spécifique et plurielle de cette pathologie. Par conséquent, toute plainte, qu'elle concerne ou non la sphère gynécologique, ayant une expression cataméniale doit faire évoquer un diagnostic d'endométriose. Toutefois, il est important de faire apparaître que, sans prise en charge ou si les atteintes sont sévères, les symptômes initialement cataméniels persistent hors périodes menstruelles, ce qui complexifie encore davantage le diagnostic.

Voici une liste non exhaustive des symptômes cataméniels ou chroniques associés à une endométriose sous-péritonéale :

- **dysménorrhées intenses** (douleurs au moment des règles nécessitant un recours aux services d'urgence, résistantes aux antalgiques de palier I et provoquant absentéisme professionnel ou scolaire, alitement prolongé, perte de connaissance),
- **dyspareunies profondes** (douleurs au moment des rapports sexuels pénétratifs),
- **douleurs rectales à la défécation**,
- **dyschésie** ou constipation terminale (difficulté d'exonération des selles),

- **dysurie** (difficulté à uriner avec ou sans douleur), **pollakiurie** (envie fréquente d'uriner), **urgenterie** (envie pressante d'uriner) et **syndrome douloureux de la vessie**, fréquents même sans lésion vésicale,
- **diarrhées, ballonnements, constipation, crampes abdominales** : symptômes comparables à ceux du syndrome du côlon irritable mais ici provoqués par l'inflammation locale entraînée par l'endométriose même sans atteinte intestinale,
- **algies pelviennes chroniques intermenstruelles**, souvent secondaires à des algies cataméniales non prise en charge,
- **hyperalgie**, discordance anatomo-clinique entre l'expression intense de la douleur ou des dysfonctions (pollakiurie, dyschésie, dyspareunie, etc.) et les lésions effectivement retrouvées. Phénomène d'hypersensibilisation amplificatrice de la douleur témoin d'un syndrome myofascial régional ou d'un syndrome d'hypersensibilité centrale de type fibromyalgique.
- **anxiété et dépression**, directement en lien avec les douleurs chroniques et/ou l'errance médicale. (25)(64)

La douleur dans l'endométriose est une combinaison complexe et mal comprise entre **douleurs inflammatoires, neuropathiques et nociceptives**, selon différents degrés d'intensité et différents modèles d'expression dans le temps. Une femme peut éprouver une association de douleurs pelviennes chroniques non cycliques constantes avec des fluctuations mineures de la gravité, ou bien des poussées épisodiques imprévisibles avec des exacerbations intenses de la douleur pelvienne ; une dysménorrhée sévère ; une dyschésie violente ; une dyspareunie profonde et de vives neuropathies. En raison de la récurrence rapprochée des algies aiguës au moment des menstruations et de l'existence d'algies chroniques intermenstruelles, l'endométriose est classée parmi les **syndromes douloureux chroniques**.

Selon une étude récente, **50% des femmes atteintes d'endométriose profonde souffrent de douleurs chroniques au quotidien**, facteur principal de dégradation de la qualité de vie avec des répercussions physiques et mentales. (65)(66)(67)

## C.II.2. Les douleurs et symptômes localisateurs

Les douleurs et les symptômes localisateurs permettent de faire le lien entre l'anatomopathologie, la sémiologie et le diagnostic. En effet, ils permettent d'orienter les examens médicaux à réaliser afin de poser un diagnostic suggéré par la clinique évocatrice.

### C.II.2.1. *Endométriose intestinale*

Les symptômes peuvent être en rapport avec l'inflammation cyclique et chronique de l'intestin, ou bien être le résultat fonctionnel de la présence d'un nodule ou d'un épaissement de la paroi digestive. Ainsi, les symptômes en lien avec une atteinte digestive sont : **dyschésie, douleurs rectales, diarrhées, ballonnements, constipation, crampes abdominales, rectorragies, et aérocolie**. En fonction de la sévérité de l'atteinte, ces

manifestations s'exprimeront en période de règle ou de façon chronique. Le tableau clinique digestif est comparable à celui retrouvé dans le syndrome du côlon irritable ou certaines colopathies fonctionnelles. Rarement, l'atteinte digestive est découverte suite à une **occlusion intestinale**, complication d'emblée révélatrice d'une lésion digestive sévère.

L'existence de ces symptômes doit systématiquement faire rechercher une endométriose intestinale, même s'ils peuvent être indépendants d'une infiltration proprement dite du tube digestif. (46)(51)(52)

#### *C.II.2.2. Endométriose de l'appareil urinaire*

De la même façon que pour les atteintes digestives, certains symptômes signent une plus forte probabilité d'atteinte de l'appareil urinaire. Les symptômes nécessitant de suspecter une endométriose urogénitale sont les suivants : **dysurie, urgenturie, pollakiurie, hématurie, sensation de miction incomplète, syndrome douloureux chronique de la vessie et infections urinaires récidivantes**. Selon la gravité des atteintes, ces manifestations s'exprimeront en période de règles ou de façon chronique. Malheureusement lors des lésions urétérales, les patientes présentent généralement peu ou pas de douleurs, et le diagnostic est couramment révélé par des complications potentiellement graves, en lien avec la destruction silencieuse des reins ou un écoulement anormal des urines : **pyélonéphrite, colique néphrétique, hydronéphrose, insuffisance rénale aiguë ou chronique**. Un retard de diagnostic à ce stade peut mettre en jeu le pronostic fonctionnel du rein. (53)(54)(55)

#### *C.II.2.3. Endométriose des ligaments utéro-sacrés et du cul de sac de douglas*

Plusieurs études démontrent une forte association entre **dyspareunie profonde** et lésions endométriosiques des ligaments utéro-sacrés ou du cul de sac de douglas. En effet, si une patiente présente une dyspareunie profonde, elle a 3,4 fois plus de risque d'avoir une atteinte de ces régions. Les douleurs sont mécaniques et s'expliquent par la mise en tension des organes et tissus consécutive à l'infiltration d'endométriose, les adhérences et l'inflammation. (68)

#### *C.II.2.4. Endométriose diaphragmatique et thoracique*

Les symptômes d'une endométriose thoracique ou diaphragmatique sont très spécifiques de la localisation des atteintes et majoritairement cataméniaux. Si un ou plusieurs des symptômes suivants est ressenti en période péri-menstruelle, une recherche systématique de lésions d'endométriose doit être faite :

- **dyspnée et essoufflement,**
- **toux suffocante,**
- **douleur brutale localisée dans un hémithorax,** augmentée par l'inspiration et la toux,
- **sensation d'oppression thoracique,**
- **scapulalgie droite,**

- **douleurs thoraciques diffuses,**
- **hémoptysie,**
- **douleurs sous les côtes inférieures,**
- **douleurs épigastriques,**
- **hernie diaphragmatique** augmentant de volume en période de règle.

Le mode de révélation de ces formes d'endométriose est encore trop souvent la survenue de complications graves comme un **épanchement pleural**, un **pneumothorax** ou un **hémothorax**, se déclarant après plusieurs années d'évolution dans un contexte d'errance diagnostic. (58)

#### *C.II.2.5. Endométriose nerveuse*

La symptomatologie de l'endométriose nerveuse, par sa diversité et le manque de reproductibilité entre les patientes, est difficile à interpréter et à analyser. En effet, chaque nerf périphérique, racine et plexus a une fonction bien définie sur un territoire spécifique, et leur atteinte provoquera une panoplie de symptômes particuliers. De plus, en fonction du degré de la lésion et de son origine (compression, infiltration, inflammation...) les symptômes seront différents pour l'implication d'un même nerf. Pour toutes ces raisons, cette partie n'a pas pour objectif d'être exhaustive mais plutôt de sensibiliser au caractère inattendu que peut revêtir la symptomatologie de l'endométriose afin qu'elle soit plus souvent intégrée aux hypothèses diagnostiques formulées devant des troubles du système somato-sensitif.

Voici une classification des symptômes cataméniaux ou chroniques retrouvés en fonction des nerfs les plus fréquemment lésés dans l'endométriose sous-péritonéale :

##### Atteinte du nerf sciatique :

- **sciatalgie** : douleur avec pour origine la fosse lombaire ou la fesse et irradiant vers la face postérieure de la cuisse et du mollet,
- **paresthésie, perte de sensibilité et faiblesse musculaire** de ce même territoire.

##### Atteinte du nerf pudendal :

- **pudendalgie** ou névralgie pudendale : douleur neuropathique intense dans la région du périnée, de l'anus et des organes génitaux externes (clitoris, vulve, grandes lèvres, petites lèvres), majorée ou déclenchée par la position assise,
- **incontinence urinaire,**
- troubles fonctionnels urinaires : **dysurie, urgenturie** et **pollakiurie,**
- **incontinence rectale,**
- **dyschésie** et forte douleur à l'exonération des selles,
- douleur musculaire pouvant irradier vers les fesses, témoignant du syndrome myofascial et de l'hypersensibilisation.

##### Atteinte du nerf obturateur :

- **douleur à la face interne** de la **cuisse** et du **genou,**

- **difficulté à la marche,**
- **paresthésie, hypoesthésie et faiblesse musculaire de la face interne de la cuisse,**
- **faible abduction de la cuisse** (mouvement dans lequel la cuisse s'écarte latéralement).

Atteinte du nerf ilio-hypogastrique :

- **douleurs dans la région inguinale et irradiant vers le pubis,** plus ou moins associées à des troubles sensitifs.

Les douleurs neuropathiques peuvent prendre une allure de brûlures vives, d'engourdissements, de décharges électriques, de picotements et d'élancements aigus. La patiente peut également signaler une allodynie avec une intolérance au contact cutané ou au port de vêtement par exemple. (63)(64)(69)

### *C.II.2.6. Endométriose pariétale*

La sémiologie de l'endométriose pariétale est typique et presque toujours cataméniale :

- **nodule sous cutané** (palpable ou non) **douloureux,**
- **cicatrice post opératoire douloureuse de façon cyclique,**
- **douleurs abdominales projetées,**
- **saignements de l'ombilic** (suite à une coelioscopie). (57)

### C.II.3. Les symptômes systémiques

L'endométriose profonde est considérée comme une **pathologie inflammatoire chronique** responsable de nombreux effets systémiques bien au-delà des manifestations pelviennes. En effet, l'inflammation systémique se traduit par la circulation de cytokines pro-inflammatoires, de radicaux libres et de cellules immunitaires provoquant des troubles métaboliques, des dysrégulations immunitaires, des maladies cardiovasculaires et des atteintes neuropsychiatriques.

En premier lieu, plusieurs études positionnent les femmes atteintes d'endométriose comme étant plus à risque de déclarer des **troubles cardiovasculaires athérosclérotiques** comme :

- un **infarctus du myocarde,**
- une **insuffisance cardiaque,**
- une **cardiopathie ischémique,**
- un **accident vasculaire cérébral,**
- une **artériopathie oblitérante des membres inférieurs,**
- et une **hypertension artérielle.**

Cette majoration du risque cardiovasculaire a donc très largement été reliée à une tendance à former de l'athérosclérose chez les femmes malades. Ainsi, d'une part les processus

inflammatoires et les phénomènes oxydatifs sont associés à des dommages endothéliaux sclérosants. D'autre part, un profil lipidique athérogène est retrouvé chez les femmes souffrant d'endométriose avec le cholestérol total, le LDL cholestérol et les triglycérides respectivement plus élevés de 30%, 38% et 26%. Ces données métaboliques athérogènes, ajoutées aux dommages endothéliaux provoqués par l'inflammation, aboutissent à une formation accrue de plaques athéromateuses et une recrudescence des risques cardiovasculaires dans l'endométriose. (70)(71)(72)

Par ailleurs, quatre études concluent à une association statistiquement significative entre endométriose et **pathologies auto-immunes**. Voici une liste non exhaustive des affections auto-immunes concernées :

- le **lupus érythémateux disséminé**,
- la **sclérose en plaque**,
- la **polyarthrite rhumatoïde**,
- la **maladie de Crohn** et autres **maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)**,
- la **sclérodermie**,
- la **colite ulcéreuse et microscopique**,
- les **troubles thyroïdiens auto-immuns**,
- le **syndrome de Sjögren**,
- la **maladie cœliaque**,
- et la **spondylarthrite ankylosante**.

Cette plus forte prévalence des maladies auto-immunes chez les patientes endométriosiques s'explique tant par l'inflammation locale et systémique que par la perturbation profonde des processus immunologiques associés à cette pathologie. Toutefois, il demeure incompris si l'endométriose est la cause ou la conséquence de ces troubles auto-immuns et leur force d'association demande à être consolidée par des études avec des échantillons plus larges et des durées d'analyse plus longues. (71)(73)

50% des femmes atteintes d'endométriose sous-péritonéale souffrent de douleurs chroniques, facteur ayant un impact lourdement négatif sur la **santé mentale** et la **qualité de vie des patientes**. En même temps, les pathologies inflammatoires chroniques sont statistiquement associées à des plus hauts risques de comorbidités psychiatriques et neurologiques indépendamment des mécanismes douloureux mis en jeu. Ainsi, l'endométriose sous-péritonéale est liée à une plus forte prévalence de survenue de troubles psychiatriques et neurologiques par rapport à la population générale avec :

- 5,02 fois plus de **troubles du comportement alimentaire**,
- 4,54 fois plus de **dépression**,
- 3,35 fois plus de **troubles anxieux**,
- 2 à 3 fois plus de **migraine**,
- 2,8 fois plus d'**insomnie**,
- et 50% des patientes souffrent de **fatigue chronique invalidante**. (74)(75)(76)

Pour finir, les résultats de récentes études démontrent que des mutations somatiques et des aberrations génomiques sont présentes au sein d'oncogènes chez des patientes atteintes d'endométriose sous-péritonéale. Les gènes régulièrement incriminés dans les analyses moléculaires sont : TP53, KRAS, ARID1A et PIK3CA, oncogènes responsables du développement de plusieurs cancers. Par ailleurs, les rapports de plusieurs études cas-témoins déclarent l'endométriose comme étant une pathologie à potentiel oncogénique avec un risque 2 fois plus élevé de **cancer de l'ovaire de sous type séreux et endométrioïde de bas grade**, et 3 fois plus élevé de **cancer de l'ovaire à cellules claires**. L'enjeu des recherches à venir est de définir une classification des femmes plus ou moins à risque de développer un cancer de l'ovaire en se basant sur des caractéristiques moléculaires, génétiques et épidémiologiques. Les résultats concernant d'autres types de cancer comme le cancer de l'endomètre, du sein et les mélanomes, demeurent contradictoires. (71)(77)(78)

#### C.II.4. L'infertilité

Le retentissement de l'endométriose sur la fertilité est irrégulier mais demeure majoritairement corrélé à la sévérité des atteintes. Ainsi, l'endométriose profonde représente la plus invasive des formes d'endométriose et accuse de lourdes conséquences sur la fertilité avec des **taux de grossesses spontanées estimés à 10%** avant la chirurgie ou la mise en place d'un protocole FIV.

La physiopathologie et les mécanismes conduisant à cette infertilité sont multifactoriels et restent mal compris. En premier lieu, l'inflammation chronique et le stress oxydatif affectent directement l'ovocyte et sa maturation, mais aussi le transport des gamètes en altérant les cils tubaires et l'implantation avec une perte de réceptivité de l'utérus. En même temps, les adhérences modifient l'anatomie pelvienne normale en créant des contraintes mécaniques et des distorsions anatomiques responsables de difficultés de libération de l'ovocyte par l'ovaire et de problèmes de collecte ou de transport des gamètes par les trompes ayant perdue leur motilité. D'autre part, la résistance à la progestérone et l'accroissement de l'activité de l'aromatase réduisent la durée ou altèrent la qualité de la fenêtre d'implantation de l'œuf. Pour finir, l'endométriose sous-péritonéale est couramment associée à une endométriose ovarienne, superficielle ou une adénomyose, qui, surtout pour l'adénomyose, dégrade très fortement la fertilité. (79)(80)

Une femme souffrant d'une endométriose sous-péritonéale peut n'avoir qu'un des symptômes cités à la rédaction de cette partie, mais couramment l'expression de cette pathologie se traduit par la concomitance de nombreux symptômes chez une même patiente. Par conséquent, la sémiologie de cette forme d'endométriose s'étend bien au-delà des seules manifestations douloureuses pelviennes et les tableaux cliniques rencontrés, en plus d'être complexes sont peu reproductibles voire uniques. Au total, l'endométriose profonde est

responsable d'une dégradation considérable de la qualité de vie, d'une altération de la vie sociale, de difficultés dans le monde professionnel, d'une limitation des activités quotidiennes, et parfois même d'un véritable handicap au quotidien.

L'inflammation et les dysfonctions immunitaires ou hormonales sont massivement responsables de cette lourde symptomatologie. A ce jour, les mécanismes concourant à ces phénomènes pathogéniques demeurent mal documentés.

### C.III. Physiopathologie

La théorie des menstruations rétrogrades est actuellement la plus largement admise, pourtant elle soulève une importante interrogation : pourquoi la majorité des femmes présente un phénomène physiologique de menstruations rétrogrades mais seulement 10% d'entre elles développent une endométriose ? De plus, 20% de ces malades sont atteintes d'une endométriose profonde et les mécanismes menant spécifiquement à cette forme demeurent inconnus. Ainsi, deux questions s'ajoutent à la première : pourquoi certaines femmes développent une endométriose sous-péritonéale ? Pourquoi d'autres ne déclareront jamais cette forme infiltrante ?

Au fil des années, plusieurs études ont tenté d'élucider la pathogénèse concourant d'un côté à l'endométriose maladie et d'un autre côté à la forme profonde de cette même pathologie. Un des enjeux de ces études est de définir si l'endométriose sous-péritonéale est une forme grave d'endométriose, un stade avancé, ou si c'est une maladie à part entière avec un mécanisme physiopathologique distinct. Toutes les pistes sont considérées, de l'étiologie infectieuse à la maladie auto-immune, et il est probable que cette pathologie soit la résultante de plusieurs dérèglements en cascade. A ce jour, la physiopathologie de l'endométriose profonde n'est toujours pas complètement élucidée, et les recherches continuent afin de caractériser précisément ce processus pathologique. Toutefois les connaissances actuelles indiquent que la physiopathologie de l'endométriose sous-péritonéale est multifactorielle et que les fonctions hormonales, immunitaires et inflammatoires sont fortement altérées. Le caractère invasif de cette maladie s'exprime aussi à travers des capacités d'invasion, de prolifération, de neuro-angiogénèse et de fibrose, largement plus exprimées dans l'endométriose sous péritonéale que dans les autres formes d'endométriose. Ces caractéristiques pathogéniques, si elles sont spécifiques, pourraient à la fois expliquer la clinique plus sévère et permettre d'élaborer de futurs tests de diagnostics et des thérapeutiques ciblées efficaces. Dans le paragraphe suivant, plusieurs mécanismes pathogéniques sont communs aux différentes formes cliniques d'endométriose. Toutefois, la rédaction de cette partie a été appliquée à une mise en exergue des spécificités pathogéniques relatives à la forme profonde. (44)(45)(50)

### C.III.1. Dérèglements hormonaux

Les déséquilibres hormonaux et la dysrégulation de la signalisation des hormones sexuelles féminines ont largement été incriminés dans le processus pathologique de l'endométriose.

En premier lieu, l'endométriose est une **maladie œstrogéno-dépendante** avec une forte activation des voies dépendantes de l'œstradiol. En effet, deux enzymes, majeures dans la synthèse des œstrogènes, ont une activité et des concentrations considérablement augmentées. De fait, l'endomètre et les lésions d'endométriose des femmes malades expriment en quantité significativement plus élevée l'**aromatase**. Cette enzyme, véritable clef dans la pathogénèse de l'endométriose, catalyse la réaction de conversion de l'androstènedione en œstrone et son expression accrue entraîne une hausse des concentrations en œstrone. En parallèle, l'élévation du niveau d'activité de la **17 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1** permet de convertir de grandes quantités d'œstrone en œstradiol, forme d'œstrogène la plus active. La surexpression de ces deux enzymes aboutit à une **augmentation conséquente des niveaux d'œstradiol biodisponible**. Ces concentrations en œstradiol élevées sont également maintenues grâce à un effondrement de la 17 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2, enzyme anti-œstrogénique désactivant l'œstradiol en œstrone.

Outre les changements enzymatiques, l'activité des récepteurs nucléaires des œstrogènes (ER) est modifiée. Ainsi, l'expression de l'**isotype ER- $\alpha$  est diminuée** par une hyperméthylation de son promoteur. A l'inverse, l'expression de l'**isotype ER- $\beta$  est régulée positivement** par une hypométhylation de son promoteur. L'augmentation d'activité des récepteurs ER- $\beta$  favorise la survie cellulaire, la prolifération cellulaire et la formation de fibrose. (44)(81)(82)

D'autre part, l'hormonodépendance de l'endométriose s'exprime à travers la **résistance des tissus à la progestérone**. Cette diminution de la réactivité à la progestérone a été bien établie à la fois dans les lésions de l'endométriose et dans l'endomètre eutopique des femmes atteintes d'endométriose. Ce phénomène s'explique par la baisse simultanée de l'expression des deux isoformes des **récepteurs à la progestérone PR-A et PR-B**. L'activité de PR-B est encore plus effondrée que celle de PR-A à cause d'une forte hyperméthylation de son promoteur. En condition physiologique, la progestérone active la 17 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 et exerce une activité anti-œstrogénique en désactivant l'œstradiol en œstrone. Dans l'endométriose, la résistance à la progestérone accentue la hausse des concentrations en œstradiol puisque la progestérone se retrouve en incapacité de stimuler la 17 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2. Cette levée d'inhibition renforce la prolifération cellulaire induite par l'œstradiol.

Au total l'endométriose est une pathologie avec une forte imprégnation œstrogénique, responsable d'une inflammation chronique et du développement des lésions. La résistance à

la progestérone accentue le déséquilibre hormonal en place et renforce les capacités prolifératives de l'endométriose. (44)(81)(82)

### C.III.2. Inflammation

Par ailleurs, l'inflammation est un mécanisme moléculaire et cellulaire majeur dans la physiopathologie de l'endométriose. En effet, l'**inflammation chronique** retrouvée dans cette pathologie est entre autres responsable de la douleur, du stress oxydatif, de la fibrose, et des problématiques systémiques cardiovasculaires, lipidiques, neurologiques et immunitaires. La production aberrante et la sécrétion de médiateurs pro-inflammatoires, comme les cytokines et les prostaglandines, sont étroitement liées aux dérèglements hormonaux et une forte interaction se manifeste entre les systèmes hormonaux et inflammatoires.

Ainsi, les déséquilibres hormonaux retrouvés dans l'endométriose sont en faveur de l'inflammation et ce lien se précise notamment par l'**action pro-inflammatoire de l'œstradiol**, fortement augmenté dans l'endométriose. La promotion de l'inflammation par l'œstradiol est médiée par ER- $\beta$ , lui aussi régulé à la hausse en situation pathologique. De fait, la stimulation accrue de ce récepteur induit la sécrétion de **cytokines pro-inflammatoires comme IL-1, IL-6 et TNF- $\alpha$**  mais aussi l'activation de l'enzyme **cyclooxygénase 2 (COX2)**. Cette dernière synthétise de grande quantité de **prostaglandine 2 (PEG2)**, médiateur important dans la perception de la douleur ainsi que dans les mécanismes immunitaires et pro-inflammatoires. Dans l'endométriose, l'augmentation des taux de PEG2 crée une boucle auto-amplificatrice pro-inflammatoire puisqu'elle est directement responsable de l'activation de l'aromatase, produisant en quantité de l'œstradiol, lui-même impliqué dans l'élévation des concentrations en PEG2. (44)(81)(82)(83)

D'un autre côté, cet environnement inflammatoire est permis par la diminution de l'expression de PR-B, éminemment anti-inflammatoire.

Dans l'ensemble, un état général pro-inflammatoire est impliqué dans la pathogénèse de l'endométriose et des boucles auto-amplificatrices entretiennent de façon chronique cette inflammation. Les médiateurs pro-inflammatoires, comme les cytokines et les prostaglandines, sont largement impliqués et leurs concentrations s'accroissent considérablement. Cet état inflammatoire chronique se révèle dans le sérum et le liquide péritonéal des patientes avec des **taux élevés des cytokines pro-inflammatoires : IL-1, IL-6, IL-8 et TNF $\alpha$** . Ces médiateurs sont significativement plus élevés dans l'endométriose profonde et les stades sévères de la maladie. Au contraire, les formes minimales à légères déclarent des taux d'IL17 plus élevés. Cette cytokine pro-inflammatoire et pro-angiogénique revêt un rôle important dans les phases initiales de la pathogénèse et semble pouvoir être un marqueur des stades précoces de la maladie. Par ailleurs, le lien immuno-endocrinien est encore une fois démontré avec IL-1 et IL-6 responsables de l'activation de la COX2, entraînant l'augmentation des taux de PGE2 et ainsi la hausse de l'expression de l'aromatase et d'œstradiol. Ces boucles amplificatrices immuno-endocriniennes confirment la dépendance oestrogénique de cette maladie mais aussi l'importance de l'inflammation chronique et du dérèglement immunitaire dans le processus pathologique. En somme, l'endométriose est

considérée comme une **maladie inflammatoire chronique hormonodépendante**.  
(44)(81)(82)(83)

Plus récemment, des études ont identifié des dérèglements immunitaires comme inducteurs d'une part, de l'inflammation chronique et d'autre part, de troubles immuns voir auto-immuns.

### C.III.3. Dérèglements immunitaires

Pour rappel, l'**immunité innée** est une réponse immédiate, non spécifique, assurée par les phagocytes : les macrophages, les cellules dendritiques, les polynucléaires et les lymphocytes NK (natural killer). Ces effecteurs assurent la phagocytose des pathogènes, participent à la **réaction inflammatoire**, et recrutent d'autres cellules immunitaires sur le site de l'infection. Les phagocytes peuvent également se comporter comme des cellules présentatrices d'antigène (CPA) et participer à l'**immunité adaptative** en permettant la reconnaissance spécifique de cet antigène par un lymphocyte T ou B. Cette réponse immunitaire est plus lente mais durable car elle possède une mémoire immunitaire.

Les **lymphocytes T** (LT) assurent la réponse immunitaire adaptative à médiation cellulaire. Ainsi, après reconnaissance de l'antigène, ils peuvent se différencier en :

- **LT auxiliaires**, aussi appelés LT **CD4 +** car porteurs de cette protéine de surface ou **T-helpers** (Th). Ce sont des lymphocytes non cytotoxiques, coordinateurs de la réponse immunitaire adaptative. De fait, en fonction de l'antigène reconnu, ils se différencient en lymphocytes Th1, Th2 ou Th17. Chaque groupe de différenciation sécrète des cytokines particulières activant des cellules immunitaires plus spécifiques de l'antigène de départ.
- **LT cytotoxiques**, aussi appelés LT **CD8 +** car porteurs de cette protéine de surface, éliminent directement la cellule porteuse de l'antigène reconnu comme du non soi. Ils possèdent des enzymes comme les granzymes qui induisent l'apoptose, et les perforines qui percent les parois.

Les **lymphocytes B** (LB) participent à la réponse immunitaire adaptative à médiation humorale. Après reconnaissance d'un antigène, ils se transforment en **plasmocytes** sécréteurs d'**anticorps** dirigés contre l'antigène reconnu au départ. La cible marquée d'un anticorps sera directement neutralisée ou plus facilement éliminée par l'intermédiaire des phagocytes.

Les cellules effectrices de l'immunité et de l'inflammation se régulent finement et spécifiquement entre elles notamment grâce aux cytokines et aux prostaglandines. Ainsi, les cytokines orientent et coordonnent la réponse en fonction de la nature du signal détecté. Les **cytokines pro-inflammatoires** sont majoritairement représentées par : IL1, IL6, IL8, et TNF $\alpha$ . Ces immuno-régulateurs initient et amplifient l'inflammation en recrutant d'autres cellules immunitaires. A l'inverse, les **cytokines anti-inflammatoires** sont : IL4 et IL10.

L'inflammation chronique et les dérèglements immunitaires agissent en synergie dans les mécanismes pathogéniques retrouvés dans l'endométriose. Plusieurs études s'accordent à dire que l'altération du système immunitaire est un élément indispensable à l'établissement des lésions d'endométriose. D'un côté, les cellules ectopiques acquièrent des capacités de **prolifération**, de **survie** et d'**invasion**, d'un autre côté, la clairance immunitaire de ces cellules est défaillante traduisant une **altération de l'immunotolérance**. L'endométriose implique donc les réponses immunitaires innées et adaptatives, ainsi qu'un trouble des propriétés d'apoptose et de multiplications cellulaires. Au total, les cellules d'endomètre ectopiques échappent au contrôle immunitaire et envahissent la cavité pelvienne. Certains spécialistes affirment que la forme profonde de l'endométriose repose sur une altération du système immunitaire encore plus marquée, et qu'elle pourrait revêtir les caractéristiques d'une pathologie auto-immune.

Pour commencer, les cellules refluees lors des menstruations rétrogrades possèdent des capacités de survie augmentées avec une **résistance à l'apoptose**. En effet, l'endomètre reflué ne possède plus les caractéristiques physiologiques d'apoptose et sur-exprime les facteurs anti-apoptotiques pour une expression diminuée des facteurs pro-apoptotiques. Ainsi, les cellules endométriosiques répondent davantage aux signaux anti-apoptotiques envoyés par les œstrogènes puisqu'elles surexpriment **ER-β, initiateur des voies anti-apoptotiques**. Par ailleurs, l'augmentation d'activité des récepteurs ER-β conduit à une hausse des concentrations en TNF-α. Cette cytokine est notamment responsable de l'activation de NF-κB, facteur de transcription largement anti-apoptotique via la libération de sa protéine inhibitrice IKB. En parallèle, NF-κB est également activé par l'élévation des taux œstradiol. Au contraire, les îlots d'endométriose répondent moins aux signaux pro-apoptotiques de la progestérone car ils **sous expriment les récepteurs à la progestérone, inducteurs de l'apoptose**.

En plus d'échapper à l'apoptose, les cellules d'endométriose possèdent des **capacités de prolifération augmentées**. Les études affirment que ces aptitudes prolifératives sont liées au reflux sanguin simultané au transport rétrograde des fragments d'endomètre. Le sang ainsi reflué est en effet responsable de la délivrance de fer aux macrophages, largement mobilisés pour initier la réponse immunitaire innée. En outre, le fer potentialise la toxicité des espèces de l'oxygène rejetées par les macrophages et une forte concentration en **radicaux libres** est retrouvée dans les lésions d'endométriose. Ces radicaux libres sont responsables de dégâts cellulaires directs importants ainsi que de l'activation de la **voie de signalisation ERK**. Une fois activée, cette cascade de signalisation aboutit à la surexpression des facteurs de transcription c-Fos et c-Jun, directement inducteurs de la prolifération cellulaire et de l'amplification de la division cellulaire. Dès lors, **plus le stress oxydatif est important, plus la prolifération cellulaire sera excessive**. (44)(81)(82)(83)

Les cellules d'endométriose, après avoir résisté à l'apoptose puis initié leur prolifération, envahissent la cavité péritonéale. En réponse à cette invasion, les **acteurs de l'immunité innée**, macrophages et lymphocytes NK, sont massivement recrutés. Ainsi, leurs concentrations sont fortement augmentées dans le liquide péritonéal et les lésions des

patientes. Toutefois, le système immunitaire est considéré comme dysfonctionnel puisque malgré la forte mobilisation des cellules immunitaires, les lésions ne parviennent pas à être éliminées. Dans l'endométriose, les **fonctions effectrices de l'immunité innée sont défailtantes** et échouent à détruire les cellules pathologiques.

D'un côté, l'**activité des macrophages est altérée** avec une réduction de leur capacité de phagocytose. La diminution de leur fonction phagocytaire est en partie expliquée par une baisse de l'activité des métalloprotéases matricielles 9 (MMP-9) dans les macrophages des patientes atteintes d'endométriose. Cette enzyme permet la dégradation de la matrice extracellulaire et apparaît comme essentielle dans la phagocytose par les macrophages. L'inhibition de la MMP-9 est induite par l'environnement riche en PGE2 et mène à des lignées cellulaires incapables d'assurer leur fonction. Dans ces conditions, les macrophages défailtants tentent de recruter d'autres macrophages en sécrétant davantage d'IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$  et de PGE2. En réalité, ces immunomodulateurs renforcent l'inflammation locale, l'infiltration en macrophages dysfonctionnels et la survie des cellules endométriosiques. Par ailleurs, les études démontrent que l'augmentation des macrophages péritonéaux est corrélée avec la gravité de la maladie et l'existence d'une forme sous-péritonéale. (44)(81)(82)(83)(84)

D'un autre côté, les **lymphocytes NK ont une activité réduite** avec une diminution des niveaux de granzymes et de perforines dans leurs granules cytoplasmiques. De plus, les observations rapportent un niveau bas de NK matures mais des niveaux élevés de NK immatures. Les problèmes de différenciation des NK s'ajoutent alors aux défauts de cytotoxicité et le liquide péritonéal des femmes malades se concentre en NK immatures et infonctionnels. Les études rapportent également que l'augmentation des taux d'œstradiol est directement corrélée à la baisse de performance des NK, confirmant l'interaction immuno-endocrinienne dans la pathogénèse de l'endométriose. En somme, la diminution de la cytotoxicité des NK entretient l'environnement permissif pour l'endomètre ectopique et constitue un facteur d'évaluation de la gravité de la maladie. (44)(81)(82)(83)(84)

Le rôle de l'immunité adaptative est moins bien défini, toutefois chez les femmes atteintes d'endométriose, une **élévation des lymphocytes T CD4** a été observée. A l'inverse, les **lymphocytes T CD8 cytotoxiques présentent une diminution** de leur concentration. Par conséquent, les LT CD4 sécrètent davantage de cytokines et entretiennent l'environnement inflammatoire. Aussi, les LT CD8 avec leur activité cytotoxique diminuée renforcent les difficultés de clairance immunitaire. Pour aller plus loin, les études révèlent un déséquilibre au sein des populations de LT CD4. Ainsi, dans les stades légers et moyens de la maladie, le rapport Th1/Th2 est augmenté, signant une augmentation des Th1. En opposition, les stades avancés et sévères marquent une augmentation plus importante des Th2 et le rapport Th1/Th2 diminue. L'endométriose sous-péritonéale serait donc caractérisée par un **rapport Th1/Th2 diminué**. Finalement, une **activation accrue des LB et des concentrations élevées d'auto-anticorps** ont été détectées dans le sérum des patientes avec des pathologies profondes. Dès lors, des recherches complémentaires sont nécessaires pour écarter ou confirmer le caractère auto-immun de l'endométriose sous-péritonéale. Ces recherches

devront également expliciter l'importance des acteurs de l'immunité dans la pathogénèse de cette forme clinique. (44)(81)(82)(83)(84)

Pour conclure, les acteurs de l'immunité et de l'inflammation sont largement mobilisés mais les défauts fonctionnels de ces lignées cellulaires empêchent la destruction des lésions. En réaction à la persistance des lésions, des boucles de rétroaction positives recrutent davantage de cellules immunitaires grâce aux cytokines. Au total, les études démontrent une forte concentration en cellules immunitaires et une dysrégulation en cascades des cytokines en faveur de l'inflammation. Tous les acteurs et médiateurs de l'immunités sont donc augmentés, mais la clairance des lésions demeure insuffisante.

Plusieurs études affirment que les dérèglements immunitaires et l'inflammation chronique sont significativement plus marqués dans l'endométriose profonde par rapport aux autres formes. Toutefois, il n'est pas clair si ces dysfonctionnements sont la cause ou la conséquence de cette forme sévère. Ainsi, les recherches futures devront préciser les mécanismes incriminés dans les troubles immunitaires et inflammatoires. De fait, les enjeux sont de réaliser un immunophénotypage précis des populations impliquées dans la pathogénèse et de caractériser précisément leur rôle dans le trouble immunitaire. La différence entre les différentes formes d'endométriose est également au cœur des recherches. Au final, la connaissance rigoureuse de ces mécanismes immunitaires permettrait de développer des diagnostics non invasifs et des thérapeutiques ciblées plus spécifiques pour une meilleure prise en charge de l'endométriose profonde. (44)(81)(82)(83)(84)

#### C.III.4. Angiogenèse et neuro-angiogenèse

Afin d'assurer leur croissance et leur prolifération, les implants d'endométriose développent de nouveaux réseaux vasculaires dans leur environnement. Ce phénomène, appelé **angiogenèse**, assure un maintien des apports en oxygène et nutriments, nécessaires à la survie des cellules ectopiques. Dans l'endométriose, l'inflammation chronique induit directement cette angiogenèse puisque les cytokines IL-1, IL-6, IL-8 et TNF- $\alpha$ , retrouvées en excès dans cette pathologie, stimulent l'activation du **facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF)**. L'imprégnation oestrogénique favorise également la néovascularisation dans la mesure où VEGF est régulé positivement par l'œstrogène. En effet, l'œstrogène a une puissance activité angiogénique s'exprimant notamment au cours de la phase proliférative du cycle utérin, en permettant une forte revascularisation du tissu nouvellement synthétisé.

Par conséquent, le liquide péritonéal et le sérum des femmes atteintes d'endométriose révèlent des concentrations élevées en VEGF. Les patientes atteintes de la forme profonde ont des taux significativement plus élevés que celles atteintes des formes ovariennes ou péritonéales. La compréhension plus exacte des mécanismes de l'angiogenèse demeure délicate en raison de l'implication des cellules immunitaires, des médiateurs inflammatoires et des variations hormonales dans la néovascularisation.

Par ailleurs, des processus de **neurogénèse** ont récemment été mis en évidence dans le développement des lésions d'endométriose. La neurogénèse est étroitement liée à l'angiogenèse et les deux processus sont regroupés sous le terme de **neuro-angiogenèse**, croissance coordonnée des nerfs et des vaisseaux. Cette croissance simultanée est expliquée par le partage de médiateurs et de récepteurs cellulaires entre les systèmes nerveux et vasculaires. Par exemple, VEGF et le **facteur de croissance nerveuse (NGF)** sont tous les deux activés par une hausse des taux d'IL-1. De plus, les observations confirment que dans les lésions d'endométriose, la densité en fibre nerveuse est augmentée en même proportion que celle en vaisseaux sanguins. Par conséquent, les implants d'endométriose profonde expriment de plus fortes concentrations en NGF et sont considérablement plus innervés que les nodules des autres formes d'endométriose.

Les implants d'endométriose sous-péritonéale étant richement vascularisés et innervés, cette inter-relation entre les nerfs locaux, la vascularisation des implants et le développement de la forme profonde de la maladie semble être un domaine prometteur pour les recherches futures. (44)(50)(81)

### C.III.5. Microbiote et théories infectieuses

Le **microbiote** humain représente l'ensemble des micro-organismes vivants dans notre corps. Ces communautés microbiennes ont un impact important sur les fonctions métaboliques, inflammatoires et immunitaires de notre organisme. L'altération de l'équilibre des microbiotes, appelée **dysbiose**, est reconnue impliquée dans la pathogenèse de multiples pathologies comme les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) ou encore certains cancers. Récemment, l'hypothèse de l'implication du microbiote dans la pathogenèse de l'endométriose a été formulée et plusieurs études ont démontré la présence d'une dysbiose dans cette pathologie.

La **flore intestinale** est le microbiote le plus largement étudié à ce jour et plusieurs études soutiennent l'implication d'une dysbiose intestinale dans les mécanismes inflammatoires et immunitaires retrouvés dans l'endométriose. De fait, le microbiote intestinal des patientes atteintes d'endométriose, contiendrait plus de *Shigella* et d'*E.coli* en comparaison aux femmes saines. D'un autre côté, des recherches ont démontré qu'une supplémentation en probiotiques ou un régime anti-inflammatoire, réduisait la symptomatologie de l'endométriose, soutenant donc le rôle important du microbiote intestinal dans la pathogenèse. Toutefois les résultats des études sont discordants et cette dysbiose intestinale doit être confirmée et caractérisée par des recherches ultérieures. (85)(86)(87)

Par ailleurs, même si le **microbiote vaginal** est maîtrisé depuis plusieurs décennies, la flore de l'utérus demeure peu étudiée et mal comprise. En effet, jusqu'à peu, l'utérus était considéré comme un organe stérile, bien que les connaissances aient évolué, il n'existe toujours pas de consensus sur le **microbiote utérin**. De fait, la flore commensale utérine saine n'est pas complètement définie et l'étude de ses éventuelles dysbioses s'avère compliquée. Toutefois, plusieurs chercheurs ont tenté de caractériser le microbiote utérin chez les femmes atteintes

d'endométriase par rapport à celles en bonne santé. Les résultats de ces études révèlent un déséquilibre dans la flore utérine des malades. Même si les bactéries incriminées sont différentes entre les études et que certains résultats se contredisent, une ligne directrice se dégage avec une augmentation des bactéries pathogènes contre une diminution des *Lactobacillus* commensaux. En effet, un premier groupe de chercheurs conclu à une abondance accrue de *Gardnerella*, *Streptococcus* et *Escherichia*, alors qu'une autre recherche affirme que *Streptococcaceae*, *Moraxellaceae*, *Staphylococcaceae* et *Enterobacteriaceae* sont les plus représentées dans l'endométriase. Malgré la discordance de leurs résultats, ces études soutiennent la preuve que la composition microbienne utérine est cliniquement pertinente dans l'endométriase et nécessite des recherches plus approfondies. Les études futures devront donc prouver l'implication de la dysbiose utérine dans le dérèglement du système immunitaire et l'altération des voies de signalisation des œstrogènes. (85)(86)(87)

L'autre théorie infectieuse étudiée dans le cadre de l'endométriase est celle d'une **contamination bactérienne**. Cette hypothèse s'articule autour d'une infection responsable d'une activation aberrante de l'inflammation et d'une dysrégulation de l'immunité innée. En 2008, la théorie d'une infection par la bactérie *Shigella* n'avait pas donné suite, mais en juin 2023 les résultats d'une étude japonaise ont relancé les débats autour d'une contamination bactérienne. En effet, cette étude affirme que la bactérie *Fusobacterium nucleatum* est significativement plus infiltrée dans l'endomètre des patientes atteintes d'endométriase. Par ailleurs, les tests sur un modèle murin montrent une réduction de la croissance des lésions d'endométriase après un traitement à base de métronidazole. Ainsi, cette étude dévoile une réduction de la progression de l'endométriase grâce à un antibiotique et le traitement par métronidazole, en combinaison aux autres traitements, semble être une approche à examiner dans les futures recherches. Toutefois, l'identification de *Fusobacterium* comme bactérie causale n'est pas certaine, et les mécanismes sous-jacents ne sont pas complètement élucidés. Au total, même si ces résultats doivent être confirmés par des études complémentaires, ces données suggèrent un rôle bactérien dans la pathogénèse de l'endométriase et les antibiotiques pourraient constituer une option thérapeutique.

Bien qu'il ne soit pas clair si la dysbiose et les infections bactériennes provoquent l'endométriase ou en résultent, ce lien entre infectiologie et endométriase est prometteur dans la recherche d'outils de diagnostic et de thérapeutiques innovantes. (85)(86)(87)

### C.III.6. Génétique et environnement

Face à une maladie polygénique et multifactorielle, dont la pathogénèse demeure incomplètement élucidée, l'identification des polymorphismes génétiques impliqués reste complexe. À ce jour, peu de facteurs génétiques de susceptibilité ont été associés au développement de l'endométriase et les résultats des études sont souvent discordants.

La preuve d'une composante génétique dans la pathogénèse de l'endométriose a premièrement été apportée grâce au constat d'un phénomène d'**agrégation familiale**. En effet, plusieurs études démontrent la présence d'excès de cas dans une même famille, et il est désormais admis qu'une femme apparentée au premier degré avec une patiente atteinte d'endométriose est plus à risque de développer la maladie. De fait, les études attestent **qu'une femme a 6 fois plus de risque d'être atteinte d'endométriose si elle possède une sœur malade et 8 fois plus de risque si la mère souffre d'endométriose**. Ces résultats mettent en lumière l'existence d'une héritabilité de la pathologie et de l'implication potentielle d'anomalie génétique dans la physiopathologie de l'endométriose. Au total, un nombre suffisamment important d'études confirment cette agrégation familiale et les experts s'accordent sur l'existence de ce phénomène dans l'endométriose. Toutefois, l'agrégation familiale n'est pas systématiquement synonyme d'une mutation génétique transmissible et pourrait être le résultat du partage de milieu socioculturel avec un rôle important des facteurs épigénétiques et environnementaux.

Une autre étude renforce les preuves relatives à l'héritabilité de l'endométriose puisqu'après des recherches effectuées sur des jumeaux homozygotes les résultats démontrent une héritabilité à hauteur de 51% pour l'endométriose. (44)(50)(88)(89)

Dans un contexte de reconnaissance de l'existence d'une héritabilité et d'une composante génétique dans le cadre de l'endométriose, de nombreuses études ont été réalisées en vue d'identifier spécifiquement les gènes de susceptibilité impliqués. Ainsi, **plus de 100 gènes de susceptibilité ont été testés** dans de multiples recherches génétiques, mais les conclusions se sont avérées décevantes avec des résultats non probants ou contradictoires. Les gènes majoritairement étudiés étaient ceux codants pour des cytokines pro-inflammatoires, des enzymes impliquées dans la régulation des hormones sexuelles féminines, des récepteurs hormonaux et des molécules intervenant dans le cycle cellulaire. Seuls les polymorphismes touchants les récepteurs à la progestérone et aux œstrogènes ont démontré une très légère susceptibilité de développer une endométriose. Toutefois ces études ont été reconnues comme ayant un effectif trop faible et de multiples biais induisant une association surestimée. Finalement, aucune association entre le polymorphisme d'un gène et le développement de l'endométriose n'a résisté à la rigueur d'une méta-analyse. A ce jour aucun polymorphisme n'est identifié avec force comme étant responsable de l'endométriose. (44)(50)(88)(89)

L'avenir est donc au génotypage à haut débit d'un grand nombre de patientes pour accéder aux tests de plusieurs centaines de milliers de polymorphismes simultanément. Comme l'analyse des gènes causant la maladie est infructueuse, l'analyse des gènes dont l'expression est dérégulée dans l'endométriose pourrait être plus probante. Dans ce sens, des études établissent que les lésions d'endométriose expriment des gènes fondamentalement différents de l'endomètre eutopique. Ainsi, **plus de 6000 gènes sont significativement altérés dans l'endométriose** et principalement regroupés dans 24 voies métaboliques dont : le métabolisme des hormones stéroïdes, l'adhésion cellulaire, l'inflammation, la détoxification

et la prolifération. Pour exemple, le gène codant pour l'aromatase est estimé être exprimé 368 fois plus dans le cadre de l'endométriose par rapport aux personnes saines. De plus, les recherches ont également démontré une augmentation significative de l'expression des gènes codant pour la 17 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase et de l'ensemble des gènes impliqués dans la cascade de la stéroïdogénèse concourant à une production excessive d'œstrogène. Les gènes des COX2, PGE2 et cytokines pro-inflammatoires étaient aussi retrouvés en excès chez les femmes atteintes d'endométriose. (44)(50)(88)(89)

Au total, ces données soulignent l'importance de la composante génétique dans l'endométriose sans parvenir à la démontrer. Ainsi, les facteurs génétiques semblent impliqués dans le développement de l'endométriose et les études d'expression génique comme les recherches de gènes de susceptibilité apportent une alternative intéressante aux données biologiques mécanistiques. Le rôle de l'inflammation, de la dépendance aux œstrogènes et de la résistance à la progestérone est bien démontré par l'expression de leurs gènes. La poursuite des recherches demeure indispensable en vue de trouver les marqueurs moléculaires permettant le diagnostic précoce de l'endométriose ou l'identification des patientes à risque de développer des formes graves. L'étude de la génétique n'a pas permis d'affirmer si l'endométriose profonde était une pathologie à part entière ou une forme clinique sévère d'endométriose. Toutefois, l'endométriose sous-péritonéale se caractérise par une expression plus élevée des gènes codant pour des mécanismes inflammatoires, invasifs et angiogéniques par rapport aux formes cliniques ovariennes et superficielles. (44)(50)(88)(89)

La pathogénèse de l'endométriose sous-péritonéale n'est pas complètement comprise à ce jour, et les études à venir devront identifier et clarifier les mécanismes concourant spécifiquement à cette pathologie. Toutefois, à la lumière des connaissances actuelles, l'endométriose profonde est considérée comme le résultat de multiples dysfonctions hormonales, inflammatoires et immunitaires, davantage altérées par rapport aux formes cliniques superficielles et ovariennes. En vue de mener des méta-analyses avec un fort niveau de preuve, la classification de l'endométriose doit être rigoureuse et internationalement admise afin d'homogénéiser les résultats des recherches.

#### C.IV. Classification

Au fil des dernières décennies plusieurs classifications ont été proposées pour tenter de hiérarchiser l'endométriose sous-péritonéale en différents stades. En raison des multiples manifestations cliniques possibles, l'organisation en une unique classification est difficile. L'enjeu est majeur puisqu'une classification optimale permettrait de clarifier les communications entre professionnels, de mesurer l'efficacité d'une thérapie sur l'évolution de la pathologie, de rendre comparables les résultats d'études entre eux mais aussi de prédire

la douleur et l'impact sur la vie quotidienne ainsi que la fertilité pour les patientes. Une terminologie unique pour décrire l'emplacement et l'étendue de l'endométriose participerait à la reproductibilité du diagnostic et rendrait possible de protocoliser les stratégies de traitements en fonction du stade de la maladie.

Actuellement aucun système de stadification de l'endométriose profonde n'est considéré comme véritablement optimum et les classifications utilisées connaissent beaucoup de controverses.

En 1979, le score **AFS** est le premier système de classification de l'endométriose et des adhérences pelviennes présenté par la société du même nom l'American Fertility Society (AFS). Cette classification est ensuite révisée par l'American Society for Reproductive Medicine en 1985 et 1996 pour donner respectivement les scores rAFS puis le **rASRM**. De nos jours, le système rASRM est le plus largement utilisé.

Les lésions d'endométriose et les adhérences touchant les ovaires, le péritoine, les trompes de Fallope et le cul de sac de Douglas sont ainsi classées en fonction de leurs taille, profondeur et densité. Des points sont attribués puis additionnés et le score total permet de définir la catégorie correspondante :

- **Stade I** = endométriose minime (1 à 5 points)
- **Stade II** = endométriose légère (6 à 15 points)
- **Stade III** = endométriose modérée (16 à 40 points)
- **Stade IV** = endométriose sévère (plus de 40 points)

Ce score comporte plusieurs limites, à commencer par le fait qu'il n'inclut pas l'endométriose extra-péritonéale et les lésions profondes comme les atteintes des ligaments utéro sacré, du vagin, de la vessie et des intestins. La classification rASRM a donc une valeur limitée pour l'endométriose sous-péritonéale et l'adénomyose. De plus, les études montrent que la gravité des symptômes et de l'infertilité ne sont pas corrélées aux stades rASRM, par exemple un stade I peut être associé à une symptomatologie très handicapante. Par ailleurs, ce système est subjectif et donc peu reproductible avec des différences inter-observateur estimées à 52 % et une variabilité intra-observateur à 39%. Ce score est trop imprécis, peu pertinent en clinique et de faible valeur pour l'analyse des résultats d'études. Finalement, son principal avantage est son ancienneté, permettant son utilisation et sa connaissance dans le monde entier. (90)(91)

a



AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE  
REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS

Patient's Name \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_  
 Stage I (Minimal) - 1-5 Laparoscopy \_\_\_\_\_ Laparotomy \_\_\_\_\_ Photography \_\_\_\_\_  
 Stage II (Mild) - 6-15 Recommended Treatment \_\_\_\_\_  
 Stage III (Moderate) - 16-40 Prognosis \_\_\_\_\_  
 Stage IV (Severe) - >40  
 Total \_\_\_\_\_

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

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

Denote appearance of superficial implant types as red [R], red, red-pink, flame-like, vesicular blobs, clear vesicles], white [W], opacifications, peritoneal defects, yellow-brown], or black [B] black, hemosiderin deposits, blue]. Denote percent of total described as R \_\_\_\_\_%, W \_\_\_\_\_% and B \_\_\_\_\_%. Total should equal 100%.

Additional Endometriosis: \_\_\_\_\_  
 Associated Pathology: \_\_\_\_\_

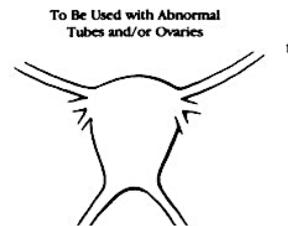
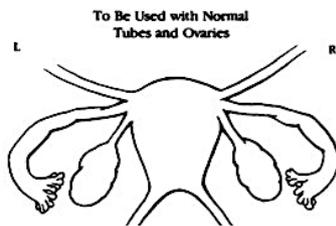


Figure 14 : Formulaire pour la classification rASRM (90)

Le score **ENZIAN** est introduit en 2003 dans l'intention de compléter le système rASRM notamment par rapport aux lésions d'endométriose profonde. Initialement un chevauchement partiel est constaté entre les deux scores, ainsi deux révisions successives sont entreprises entre 2009 et 2011 pour limiter ce phénomène et faciliter l'utilisation de la nouvelle classification. Dans le score ENZIAN les lésions sont réparties en trois compartiments :

- **A** : compartiment postérieur avec l'espace recto-vaginal, le vagin et le torus uterinum.
- **B** : avec les ligaments utéro-sacrés, l'espace paramétrique et les parois latérales pelviennes.
- **C** : avec le rectum, la jonction recto-sigmoïde et le côlon sigmoïde jusqu'à 16 cm de l'extrémité anale.

D'autre part, la gravité des lésions est classée entre 0 et 3 selon la profondeur de l'atteinte en centimètre :

- **0** : absence d'atteinte
- **1** : < 1 cm
- **2** : entre 1 et 3 cm
- **3** : > 3 cm

De cette façon, la lettre définit la zone atteinte et le chiffre la gravité de la lésion.

Pour finir, les lésions extra péritonéales ne pouvant pas être classées dans les compartiments A, B et C, sont regroupées dans la catégorie F précisée d'une seconde lettre :

- **FA** : adénomyose
- **FB** : lésion de la vessie
- **FU** : lésion de l'uretère
- **FI** : lésion intestinale (colon sigmoïde à plus de 16 cm de l'extrémité anale, caecum, appendice, intestin grêle...)
- **FO** : autre

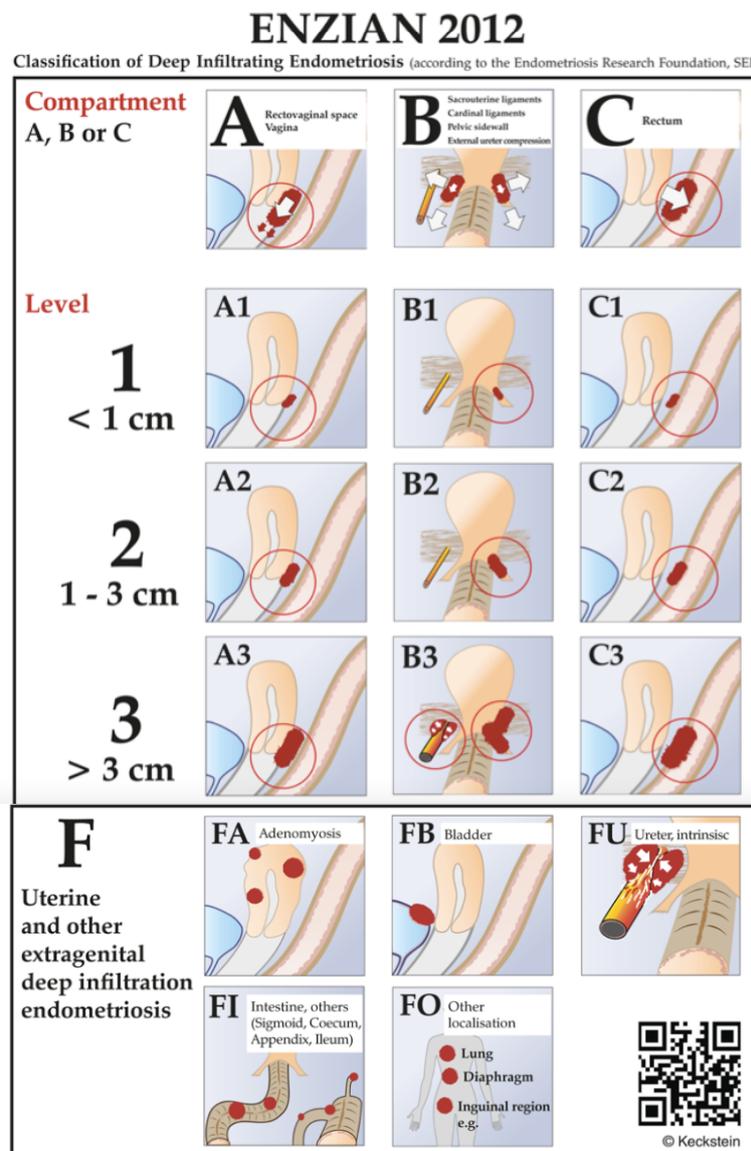


Figure 15 : Support pour la classification ENZIAN (90)

Plusieurs études démontrent une forte corrélation entre la classification ENZIAN et la gravité des symptômes, la durée de l'opération et les risques de complications post-opératoires. Le

score ENZIAN est donc un très bon outil pour l'endométriose profonde mais ne prend pas en compte ni les endométrioses ovariennes et péritonéales ni les adhérences. (90)(91)

Dans la pratique clinique, l'utilisation de ces deux scores était peu acceptée car elle représentait une perte de temps pour les cliniciens, contraints de calculer en parallèle les scores rASRM et ENZIAN pour codifier convenablement l'endométriose de leurs patientes.

En vue de simplifier l'utilisation des scores de classification de l'endométriose, un consensus est trouvé en 2020 entre les experts internationaux de la SEF (Scientific Endometriosis Foundation) et la classification **#ENZIAN** est proposée. Ce nouveau score **#ENZIAN** est une version révisée du score ENZIAN, combinée avec le score rASRM afin d'inclure toutes les formes d'endométrioses au sein d'une même classification. La description complète de la maladie est permise par l'ajout de trois lettres à la classification ENZIAN préexistante, intégrant ainsi les atteintes ovariennes, péritonéales et les adhérences dans le nouveau score **#ENZIAN** :

- **O** : ovaires.
- **P** : péritoine.
- **T** : adhérence au niveau de la région tubaire.

Quatre stades de 0 à 3 sont attribuables pour hiérarchiser la sévérité des atteintes des zones O, P et T :

- **Pour la zone O** : la somme des diamètres maximums de toutes les lésions est calculée séparément pour chaque ovaire puis classée selon **0** = absence de lésion ; **1** = moins de 3 cm ; **2** = 3 -7 cm ; **3** = plus de 7 cm. L'annotation du côté gauche (**l**) et droit (**r**) est séparée par une barre oblique (/).
- **Pour la zone P** : la somme des diamètres maximums de toutes les lésions péritonéales superficielles (moins de 5 mm de profondeur) est calculée puis classée selon **0** = absence de lésion ; **1** = moins de 3cm ; **2** = 3 – 7 cm ; **3** = plus de 7 cm.
- **Pour la zone T** : l'évaluation de l'état tubo-ovarien est possible en classant les adhérences selon **0** = absence de lésion ; **1** = adhérences entre l'ovaire et la paroi latérale pelvienne et/ou adhérences tubo-ovariennes ; **2** = 1 avec en plus des adhérences à l'utérus ou isolées entre une annexe et l'utérus ; **3** = 2 avec en plus les adhérences à un ligament utérosacré et/ou à l'intestin ou adhérences isolées entre l'annexe et ligament utérosacré et/ou l'intestin. L'annotation du côté gauche (**l**) et droit (**r**) est séparée par une barre oblique (/).

Dans l'ensemble, ce nouveau système de classification permet une cartographie complète des lésions d'endométriose, mais il est aussi plus accessible, moins chronophage et plus cohérent en clinique. Toutefois, des études sont nécessaires pour évaluer avec précision sa reproductibilité, son exactitude et sa pertinence clinique notamment en préopératoire. De surcroît, ce score est à ce jour insuffisamment appliqué pour permettre une harmonisation des résultats de recherche et de la communication entre professionnels. (91)(92)

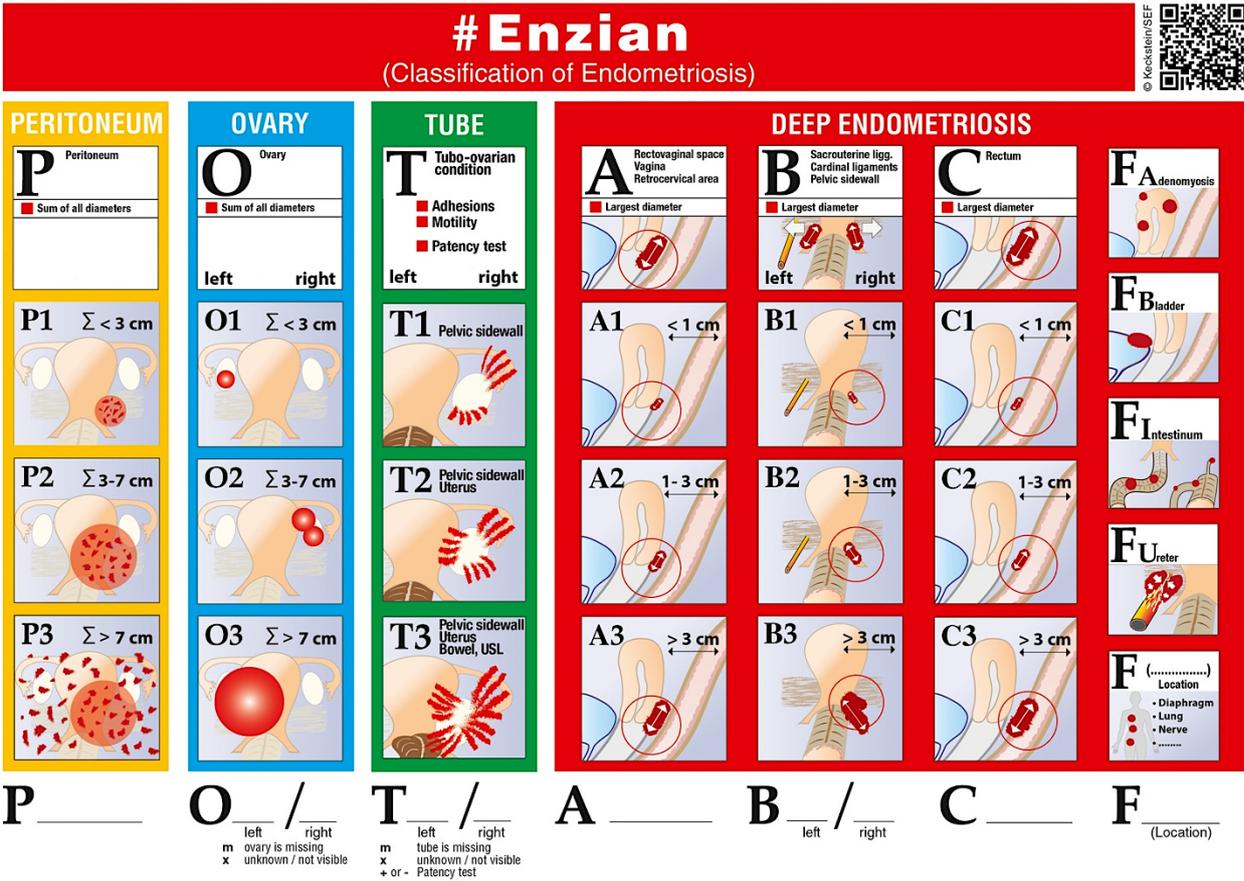


Figure 16 : Support pour la classification #ENZIAN (91)

Par ailleurs, le score **EFI** (Indice de fertilité de l'endométriose) permet une évaluation pronostique de la fertilité spontanée, c'est-à-dire sans protocole FIV, à l'issue de la chirurgie chez une femme atteinte d'endométriose. Proposé en 2010, c'est un système de notation sur 10 points basé sur l'anamnèse et l'analyse de la bonne fonction reproductrice des organes. D'un côté un **score** de 0 à 5 est établi à partir de l'**historique** de la patiente à propos de son âge, la durée de la période de constat d'infertilité et le nombre de grossesses antérieures. D'un autre côté un **score fonctionnel** de 0 à 5 est calculé à partir de la cotation de deux paramètres :

- **L'état fonctionnel** des organes reproducteurs, avec l'évaluation de la fonction tubo-ovarienne au moment de la chirurgie. Ainsi, le chirurgien attribue un score de 0 à 4 : pour les ovaires, les trompes de Fallope et franges tubaires de chaque côté. Le score fonctionnel se calcule ensuite en faisant la somme des deux scores les plus bas de chaque côté, 0 correspondant à un dysfonctionnement sévère voir à une absence de l'organe et 4 à un organe ayant une fonction normale.
- La valeur du **score AFS**.

Au total, la somme du score historique et du score fonctionnel des organes reproducteurs donne un résultat de 0 à 10 points, 10 représente le meilleur pronostic de fertilité possible et 0 le plus mauvais.

## ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI) SURGERY FORM

### LEAST FUNCTION (LF) SCORE AT CONCLUSION OF SURGERY

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

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

Lowest Score	<input type="text"/>	+	<input type="text"/>	=	<input style="border: 1px dashed black;" type="text"/>	
	Left		Right		LF Score	

### ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI)

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

### ESTIMATED PERCENT PREGNANT BY EFI SCORE

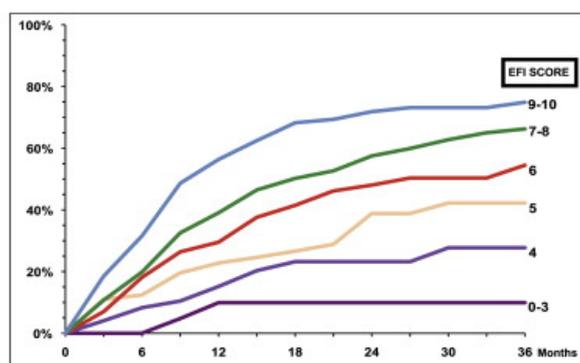


Figure 17 : Support pour la classification EFI (90)

L'interprétation des scores EFI se fait grâce à des courbes du pourcentage de grossesse spontanée en fonction du temps, propres à chaque score. Ce score EFI a été observé statistiquement significatif à 8,3 % dans le groupe avec un score EFI de 0 à 3, 41,2 % pour un score de 4 à 7 et 60,9 % pour un score de 8 à 10.

Pourtant, le score EFI accuse plusieurs controverses, notamment par rapport à son utilisation du score AFS, désormais considéré comme trop imprécis. Aussi, le calcul du score fonctionnel par le chirurgien est subjectif et connaît une importante variabilité inter-individuelle mais

aussi intra-individuelle. Finalement, la réalisation de cette classification en pratique est très chronophage avec ces diverses sommes et analyses de paramètres en parallèle. (90)(91)

A ce jour, aucun consensus sur une classification spécifique à l'endométriose sous-péritonéale n'a été prononcé. Toutefois, la classification #ENZIAN permet une cartographie complète des lésions profondes et une utilisation à l'internationale permettrait une harmonisation des résultats des recherches et de la communication entre professionnels. Cette classification est notamment indispensable pour codifier le diagnostic et hiérarchiser les thérapies correspondant au score obtenu.

## D. PRISE EN CHARGE DE L'ENDOMÉTRIOSE SOUS-PÉRITONÉALE

La prise en charge de l'endométriose sous-péritonéale, à l'image de la pathologie, est un processus complexe. Les stratégies de prise en charge reposent sur la pratique coordonnée d'une suppression hormonale médicamenteuse, de chirurgies curatives et d'une prise en charge de l'infertilité. La chirurgie occupe une place prépondérante dans le parcours de soin des femmes atteintes d'endométriose sous-péritonéale, fréquemment opérées à plusieurs reprises. Ces chirurgies sont complexes et bien qu'elles apportent une atténuation importante des symptômes, les bénéfices sont à contrebalancer avec les risques de complications et de séquelles potentielles. Les défis techniques rencontrés dans la chirurgie de l'endométriose profonde ne seront pas détaillés dans cette partie où seule la complexité de la prise en charge médicamenteuse sera développée.

Le diagnostic de l'endométriose sous-péritonéale est souvent tardif et responsable d'une longue errance médicale. Le polymorphisme de la pathologie et le manque de formation des professionnels de santé expliquent conjointement les retards dans le diagnostic. Par ailleurs, une fois diagnostiquées, les femmes malades subissent fréquemment plusieurs chirurgies, et plusieurs tentatives de traitements avant d'obtenir une prise en charge satisfaisante. Les parcours de soin de ces femmes sont complexes et malheureusement aucune recommandation spécifique à la forme profonde ne permet de clarifier les stratégies thérapeutiques. De fait, un nombre important de patientes n'est que partiellement soulagé par la chirurgie et les traitements médicamenteux conventionnels. Dans ce contexte, les thérapies complémentaires ont donc une place importante dans les stratégies de prise en charge de l'endométriose sous-péritonéale.

### D.I. Stratégies diagnostic

Le diagnostic de l'endométriose accuse un **retard moyen de 7 ans**. Ce délai est expliqué d'un côté par le manque de spécificité des symptômes et les multiples tableaux cliniques rencontrés dans l'endométriose. D'un autre côté, il est également imputable à la défaillance de la formation des professionnels de santé à l'égard de l'endométriose et davantage encore à sa forme profonde, moins maîtrisée par le corps médical. Pourtant, un diagnostic précoce et spécifique est essentiel pour définir une stratégie de prise en charge efficace et assurer des soins de qualité.

L'endométriose profonde doit être suspectée cliniquement et confirmée grâce à l'imagerie médicale ou la chirurgie. Certains symptômes doivent orienter le praticien vers un type d'endométriose plutôt qu'un autre, et ainsi le guider dans le choix de l'imagerie à réaliser.

Pour rappel, une sensibilité élevée pour un test de diagnostic, indique qu'il y a un faible nombre de patients avec un test négatif étant atteint de la maladie (c'est-à-dire un faible nombre de résultats faussement négatifs). Une spécificité élevée correspond à un faible

nombre de patients avec un test positif n'ayant pas la maladie (c'est-à-dire de faibles résultats faux positifs).

### D.I.1. Interrogatoire

Dans le parcours de soin d'une patiente atteinte d'endométriose, les premiers interlocuteurs rencontrés sont les médecins généralistes et les gynécologues. Ces derniers accueillent les plaintes des patientes et le bon déroulement de l'interrogatoire est primordial pour identifier les signes éventuels d'endométriose. Ainsi, toute plainte à caractère cataméniale doit faire envisager le diagnostic d'endométriose et le praticien doit orienter ces questions pour rechercher les symptômes évocateurs ou localisateurs de cette maladie. La douleur et son retentissement sur la vie quotidienne sont également évalués au cours de ce premier entretien.

La formation et la sensibilisation des professionnels de santé est fondamentale afin de fournir une réponse adaptée aux plaintes et de permettre l'accès à une démarche diagnostic performante. Malheureusement, à ce jour, beaucoup de prises en charge s'achèvent à cette première étape car les oreilles des soignants sont encore insuffisamment entraînées à reconnaître une plainte traduisant une endométriose sous-péritonéale. (93)(94)

### D.I.2. Examen clinique

En complément de l'anamnèse et de l'interrogatoire, un examen clinique est réalisé. C'est un examen gynécologique invasif nécessitant la délivrance d'informations claires sur le déroulement et le recueil du consentement à chaque étape. Le praticien réalise un **toucher vaginal** dans l'intention d'identifier à la palpation des nodules éventuels mais aussi de détecter des douleurs. Par ailleurs, il réalise une **palpation de la région pelvienne** à la recherche de douleurs à la mise en tension des ligaments utéro-sacrés ou du cul-de-sac de Douglas et/ou d'une douleur à la mobilisation utérine. De plus, l'**examen au spéculum** permet de visualiser les lésions bleutées au niveau du vagin, en particulier en rétro-cervical.(93)(94)

A l'issue de l'interrogatoire et de l'examen clinique, si le praticien suspecte une endométriose, des examens d'imagerie médicale sont prescrits pour confirmer le diagnostic. Les résultats de plusieurs études montrent que si la mention « suspicion d'endométriose » figure sur la prescription, la performance du diagnostic par imagerie est meilleure. De plus, ces mêmes études affirment comme essentiel le fait que les imageries médicales soient réalisées en centre expert ou à minima par un radiologue expérimenté dans le diagnostic de l'endométriose. Ainsi, les examens d'imagerie médicale ne sont performants qu'entre les mains de médecins spécialistes et dans le cas où les images sont acquises par des praticiens non spécialistes, énormément de faux négatifs sont à déplorer.

Dans cette partie, tous les chiffres de sensibilité et de spécificité renseignés sont le résultat d'examens menés par des opérateurs spécialistes. Ainsi, la performance des imageries diagnostiques est certainement largement surestimée par rapport aux situations retrouvées en pratique. (93)(94)

### D.1.3. Échographie endovaginale

L'échographie endovaginale est une technique d'imagerie médicale non irradiante et peu coûteuse qui utilise les ultra-sons. Les images sont obtenues en temps réel grâce à la mobilisation d'une sonde à l'intérieur du vagin. Classiquement, la sonde est positionnée au niveau du cul-de-sac vaginal postérieur, puis retirée progressivement afin de balayer l'espace sous-péritonéal incluant les ligaments utérosacrés et le cul-de-sac recto-utérin. C'est l'examen de **première intention** pour rechercher une endométriose profonde chez les femmes non vierges. De fait, si l'interrogatoire et l'examen clinique suspectent une endométriose et notamment des lésions au niveau de la vessie, des ligaments utéro-sacrés, du rectosigmoïde, ou cul-de-sac de Douglas, une échographie endovaginale doit être réalisée.

Afin d'obtenir une qualité d'image supérieure, il est demandé à la patiente d'avoir terminé de boire un litre d'eau une heure avant l'examen et de ne pas vider la vessie. L'acquisition des images se fera avant et après vidange de la vessie.

L'endométriose sous-péritonéale est plus difficile à visualiser que les endométrioses ovariennes et superficielles. Toutefois, selon la méta-analyse de Cochrane de 2016, entre les mains d'un professionnel entraîné, l'échographie endovaginale est performante avec 79% de sensibilité et 94% de spécificité pour le diagnostic de l'endométriose profonde. Le tableau ci-dessous présente les données de performance retrouvées dans cette étude en fonction de la localisation des atteintes.

	Sensibilité	Spécificité
Recto sigmoïde	90 %	96 %
Vessie	62 %	100 %
Ligaments utéro-sacrés	64 %	97 %
Vagin	57 %	99 %

Les lésions hautes du tube digestif, au-delà de 25 cm de distance de la marge anale, comme les atteintes sigmoïdiennes, ne sont pas appréciables avec cette technique d'échographie. Par ailleurs, les ligaments utéro-sacrés ne sont normalement pas visibles, le seul fait qu'ils le soient atteste d'un épaissement ou de la présence d'un nodule. Aussi, cet examen permet de visualiser les uretères et d'évaluer leur dilation ainsi qu'une possible hydronéphrose. L'endométriose des voies urinaires peut donc être décelée par une échographie endovaginale, une confirmation avec une échographie rénale sera réalisée en première intention.

Pour conclure, la limite principale de l'échographie endovaginale dans le diagnostic de l'endométriose profonde est le caractère **très opérateur dépendant** de cet examen. En effet,

la visualisation des lésions nécessite une longue courbe d'apprentissage et l'acquisition d'une expertise particulière. (94)(95)(96)

#### D.I.4. Imagerie par résonance magnétique pelvienne

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) tire profit de l'effet d'un champ magnétique sur les molécules d'eau composant le corps humain. C'est une technique particulièrement performante pour les organes dits « mous » comme par exemple les viscères, les muscles et la moëlle épinière. Elle permet une étude de l'ensemble du pelvis avec une **excellente résolution**. L'IRM se positionne en **seconde intention** pour le diagnostic de l'endométriose sous-péritonéale, en vue de préciser l'échographie endovaginale. En effet, lors du diagnostic d'une endométriose, toutes formes confondues, des localisations profondes associées, notamment digestives et urinaires, doivent systématiquement être recherchées à l'IRM. Par ailleurs, c'est une technique très **reproductible**, intéressante pour réaliser le suivi des patientes et fournir un bilan pré-opératoire exhaustif.

En vue d'augmenter la qualité des images, les patientes devront réaliser un lavement la veille et le jour de l'examen. De plus, quelques minutes avant l'examen une injection de glucagon, antipéristaltique, sera administrée afin de limiter les mouvements intestinaux. Certains praticiens préconisent également l'opacification vaginale et rectale grâce à du gel auto-injecté. L'injection de produit de contraste radioactif comme le gadolinium, reste débattue.

Afin d'améliorer la performance de cet examen, le radiologue, en plus d'être expérimenté, devra idéalement avoir réalisé l'échographie antérieure. Dans ce contexte, l'IRM permet de préciser les suspicions de l'opérateur et de parfaire ses recherches. La méta-analyse de Cochrane conclut à une sensibilité de 77% et une spécificité de 94% pour le diagnostic de l'endométriose profonde par IRM. Ainsi, cette technique ne permet pas davantage que l'échographie endovaginale, d'exclure complètement une endométriose sous-péritonéale. Le tableau ci-dessous présente la performance de l'IRM en fonction de la localisation des lésions.

	Sensibilité	Spécificité
Recto-sigmoïde	92 %	96 %
Vessie	88 %	98 %
Ligaments utéro-sacrés	86 %	92 %
Vagin	77 %	97 %

Puisque l'atteinte rénale est très souvent silencieuse, chaque protocole d'IRM pratiqué pour rechercher une endométriose doit également comprendre des coupes rénales afin d'évaluer une éventuelle distension des cavités pyélocalicielles et/ou une atrophie rénale. Pour la région cœcoappendiculaire ou l'intestin grêle, l'IRM est beaucoup moins fiable. Si la clinique ou les images instaurent un doute sur une atteinte digestive de ces régions, un coloscanner ou une endoscopie sont indiqués.

Comme pour l'échographie endovaginale, l'inconvénient principal de l'IRM dans le diagnostic de l'endométriose est son **caractère opérateur dépendant**. On peut également relever que c'est un examen médical très coûteux. (94)(96)(97)

#### D.I.5. Colo-scanner ou coloscopie virtuelle

Le colo-scanner est un scanner abdominopelvien permettant une visualisation très précise de l'ensemble du côlon sans acte invasif. Il est réalisé après remplissage du côlon avec de l'eau ou du dioxyde de carbone grâce à la mise en place d'une canule dans le rectum. C'est l'examen de référence pour réaliser une cartographie exhaustive des atteintes digestives. En effet, il est plus performant que l'IRM pour apprécier le niveau d'infiltration et l'étendue des lésions digestives. C'est une technique irradiante utilisée en **troisième intention** pour le bilan lésionnel pré-opératoire dans le cadre d'une endométriose digestive. Elle ne nécessite ni hospitalisation ni anesthésie, toutefois la patiente devra débiter un régime sans fibre 3 jours avant l'examen et réaliser des lavements la veille et le jour de l'imagerie. Par ailleurs, une injection de produit de contraste iodé doit être réalisée.

Pour le diagnostic d'endométriose avec des atteintes rectales, sigmoïdiennes et iléocæcales, une étude retrouve des sensibilités et spécificités respectivement de 97 % et 84 %, 93 % et 88 %, 84 % et 97 %. La méta-analyse de Cochrane rapporte une sensibilité de 98 % et une spécificité de 99 % pour la détection des atteintes du recto-sigmoïde. (51)(97)

#### D.I.6. Écho-endoscopie ano-recto-sigmoïdienne

L'écho-endoscopie ano-recto-sigmoïdienne consiste à l'insertion d'une sonde échographique par l'anus jusqu'au rectum et au côlon sigmoïde, grâce à un endoscope. Cette technique d'imagerie permet une analyse précise du rectum et du sigmoïde jusqu'à 10 cm de la marge anale. Pertinente pour un bilan pré-opératoire dans le cadre d'une endométriose intéressant le recto-sigmoïde, elle précise les résultats de l'IRM en visualisant de façon détaillée l'infiltration en profondeur des musculatures. Ainsi, cet examen se positionne en **troisième intention** pour les patientes atteintes d'une endométriose recto-sigmoïdienne en vue d'une opération ou pour les patientes souffrant de rectorragies. En pratique, un lavement est à effectuer la veille et le jour du prélèvement. L'acquisition d'images se fait sans anesthésie mais une légère sédation peut être proposée.

La méta-analyse de Cochrane rapporte une sensibilité de 91 % et une spécificité de 96 % pour l'écho-endoscopie ano-recto-sigmoïdienne. (51)(95)

#### D.I.7. Endoscopie diagnostique : coelioscopie et coloscopie

La **coelioscopie**, aussi appelée laparoscopie, est une **technique chirurgicale** permettant grâce à 4 incisions, l'inspection des cavités abdominales et pelviennes. Sous anesthésie générale, le

ventre est gonflé avec du gaz carbonique. Par ailleurs, à travers les incisions, des trocarts (tubes) sont insérés pour permettre le passage d'instruments comme une caméra, des ciseaux, des pinces ou des bistouris. Cette technique permet une exploration rigoureuse et exhaustive de l'ensemble des organes abdominaux-pelviens. En effet, le chirurgien examine visuellement : l'intégralité du tube digestif, la coupole diaphragmatique, le foie, le cul-de-sac de Douglas, les ligaments utéro-sacrés, l'utérus, les trompes, les ovaires, les uretères, les reins, la vessie et le cul-de-sac vésico-utérin. Ainsi, cette chirurgie est considérée comme **l'examen de référence** pour visualiser les lésions d'endométriose et le **diagnostic de certitude** n'est obtenu qu'après réalisation de la coelioscopie. Toutefois, la seule visualisation des lésions d'endométriose est insuffisante. De fait, des biopsies sont réalisées au cours de la chirurgie pour confirmer histologiquement l'origine endométriosique des lésions. La coelioscopie est indiquée dans le cadre d'une très forte suspicion d'endométriose en clinique non retrouvée l'imagerie. En pratique, la coelioscopie à visée diagnostic est souvent combinée avec un objectif thérapeutique et les lésions sont alors retirées par le chirurgien à mesure qu'elles sont identifiées.(98)

La **coloscopie** est une technique d'imagerie médicale réalisée sous anesthésie générale. Elle consiste en l'exploration de l'ensemble du côlon et du rectum après introduction d'un endoscope par le rectum. Cet examen est pertinent pour éliminer un **diagnostic différentiel** d'une autre pathologie gastro-intestinale, en particulier chez les patientes présentant une symptomatologie digestive. Cette technique est **peu performante pour le diagnostic d'endométriose profonde** puisqu'elle permet de visualiser la paroi interne du côlon et du rectum, à savoir la muqueuse, très rarement infiltrée par l'endométriose. De plus, même si la muqueuse est atteinte par l'endométriose, les lésions ne sont visibles avec la coloscopie qu'en période de règle, autrement elles sont recouvertes de muqueuse saine. (98)

#### D.I.8. Particularités du diagnostic des endométrioses thoraciques et diaphragmatiques

Dans le cadre d'une suspicion d'endométriose thoracique ou diaphragmatique, les imageries sont systématiquement réalisées en période de règle. Les pneumothorax et les hémithorax déclenchés par l'**endométriose thoracique**, sont fréquemment diagnostiqués grâce à la radiographie ou le scanner pulmonaire. Si l'endométriose thoracique fait partie des étiologies explorées, le **scanner thoracique** est l'examen de **première intention** pour visualiser les lésions pulmonaires. L'IRM est peu performante et les endoscopies bronchiques sont peu pertinentes car les lésions sont souvent très distales et n'atteignent pas la face interne de la muqueuse. Pour obtenir un diagnostic de certitude, un acte chirurgical thoracique invasif est nécessaire. De la même façon que pour la coelioscopie, cette chirurgie exploratrice, appelée thoracoscopie vidéo-assistée, revêt à la fois des objectifs diagnostiques et thérapeutiques. A l'inverse, pour le diagnostic de **l'endométriose diaphragmatique**, l'IRM est **l'examen de première intention** car c'est aussi le plus performant. (94)(99)

### D.I.9. Particularité du diagnostic de l'endométriose nerveuse

L'endométriose nerveuse est appréciable à l'**IRM** avec de très bonnes sensibilité et spécificité. Toutefois, elle est encore largement sous diagnostiquée car trop peu recherchée en routine par les praticiens lors des protocoles IRM d'exploration d'endométriose. L'**électromyographie** est également un outil important dans le diagnostic des atteintes nerveuses. Cet examen permet un enregistrement de l'activité électrique des fibres nerveuses, la vérification de la bonne conduction nerveuse et la confirmation de l'atteinte nerveuse. Enfin, si la clinique laisse suspecter une atteinte nerveuse, au moment de la **coelioscopie** exploratrice, une analyse minutieuse des troncs nerveux et des nerfs doit être réalisée pour affirmer le diagnostic de certitude. (57)

### D.I.10. Recherches autour des tests de diagnostic non invasifs

A ce jour, aucun **test non invasif** n'existe en pratique clinique pour le diagnostic de certitude de l'endométriose sous-péritonéale. De fait, plusieurs études s'efforcent de trouver un outil de diagnostic réduisant la nécessité d'un recours à la chirurgie. Ces recherches approfondies sont motivées par la volonté d'élaborer un test de diagnostic à la fois précis et non invasif en vue de réduire le retard de diagnostic et de permettre une détection précoce de la pathologie. Les recherches autour d'outils de diagnostic développés à partir de prélèvements de **flux menstruels** sont encore trop peu avancées pour être abordées de façon pertinente dans cette partie. A l'inverse, quelques études présentent des résultats encourageants avec des propositions de **tests diagnostic** à partir de prélèvements **salivaires** et **sanguins**.

#### *D.I.10.1. Test salivaire Endotest®*

Les **micro-ARN**, aussi appelés mi-ARN, sont des ARN (Acides Ribonucléiques) non codants qui contrôlent l'expression des gènes. Récemment, une étude française a étudié l'intérêt de leur utilisation dans le diagnostic de l'endométriose. L'hypothèse de départ était qu'une femme atteinte d'endométriose possède une **signature mi-ARN** spécifique et identifiable dans la salive.

L'étude ENDO-miRNA, après avoir séquencée l'ARN de 200 patientes à partir de prélèvements salivaires, est parvenue à identifier une séquence de 109 mi-ARN comme étant la signature mi-ARN de la maladie. La performance de la détection de cette séquence pour le diagnostic de l'endométriose a ensuite été évaluée et l'étude conclut à une **sensibilité de 95%** et une **spécificité de 94%**. L'identification de la séquence signature mi-ARN sur un prélèvement salivaire pourrait donc être une technique prometteuse pour le diagnostic précoce et non invasif de l'endométriose. Ce test arrive en **troisième intention**, après un examen clinique et une imagerie négatifs ou incertains, afin d'éviter une coelioscopie invasive. Même si la

patiente peut effectuer le prélèvement de salive elle-même, cet outil n'est pas un TROD (Test Rapide d'Orientation Diagnostic) puisqu'il nécessite un séquençage à haut débit en laboratoire spécialisé.

Au total, en dépit d'éléments très prometteurs, des études supplémentaires sont nécessaires pour statuer de la pertinence de l'utilisation de ce test en clinique, évaluer son impact sur la prise en charge et confirmer sa performance dans le diagnostic. (100)(101)

#### *D.I.10.2. Biomarqueurs du sang*

Les biomarqueurs sanguins les plus étudiés sont : le **CA-125**, **IL-6**, **VEGF** et les **mi-ARN**. Pour rappel, le CA-125 est un marqueur tumoral et un antigène de surface exprimé par les cellules dérivées de l'épithélium coelomique comme le péritoine. IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire et VEGF est un facteur de croissance de l'endothélium vasculaire. Ces deux derniers sont impliqués dans la physiopathologie de l'endométriose.

Plusieurs études récentes ont démontré que la valeur du CA-125 était significativement plus élevée dans les prélèvements sanguins des patientes atteintes d'endométriose profonde. L'élévation des concentrations en CA-125 est constatée à la fois en période menstruelle et en milieu de cycle. Toutefois, aucune valeur seuil n'a permis d'obtenir une performance suffisante pour le diagnostic. L'enjeu actuel est donc de définir précisément les seuils et les critères nécessaires pour rendre efficient le diagnostic à partir des taux de CA-125.

De la même façon, les recherches autour des biomarqueurs sanguins comme IL-6, VEGF et les mi-ARN parviennent à mettre en évidence une expression différentielle chez les femmes atteintes d'endométriose mais ne réussissent pas à en faire des outils de diagnostic suffisamment pertinents. Ainsi, l'hypothèse de tests combinés utilisant des panneaux de plusieurs biomarqueurs sanguins est à l'étude, sans résultat probant à ce jour.

Au total, aucun biomarqueur sanguin n'est actuellement validé pour une utilisation dans le diagnostic de l'endométriose sous-péritonéale. (102)(103)

Les enjeux futurs concernant le diagnostic de l'endométriose sous-péritonéale s'articulent autour de la formation des professionnels de santé, de la mise en place de centres experts également répartis sur le territoire et du développement de tests de diagnostic non invasifs. Tous ces éléments s'inscrivent dans une volonté de diagnostic plus précoce, moins invasif et plus performant. Une fois le diagnostic établi, si une chirurgie est nécessaire, elle doit être réalisée dans de brefs délais et associée à la mise en place d'une thérapie médicamenteuse.

## **D.II. Prise en charge médicamenteuse**

L'endométriose profonde est une pathologie chronique et **aucun traitement curatif** n'existe à ce jour. De fait, la prise en charge médicamenteuse de cette pathologie repose sur le soulagement des symptômes et la limitation de l'évolution de la maladie. Dans la pratique

clinique, les profils d'efficacité et d'effets secondaires des thérapies sont très patients-dépendants et malheureusement, trouver une bonne thérapie repose souvent sur des « essais erreurs ». Toutefois, la stratégie thérapeutique et le choix des traitements sont guidés par des recommandations de la Haute autorité de santé (HAS) à l'échelle de la France, et de la Société Européenne de Reproduction Humaine et d'Embryologie (ESHRE) au niveau européen. Les recommandations formulées par ces sociétés savantes servent de références aux praticiens pour l'élaboration d'une stratégie thérapeutique adaptée à leur patiente et assurent une prise en charge efficace. Malheureusement, aucune recommandation spécifique pour le traitement de l'endométriose profonde n'a été formulée par la HAS ou la ESHRE. Par conséquent, le choix des thérapies pour l'endométriose sous-péritonéale repose sur l'expérience des praticiens et leur empirisme dans la prise en charge de ces patientes. Par ailleurs, des différences apparaissent entre les conclusions de la HAS en 2018 et celles de la ESHRE en 2022.

#### Recommandations de la HAS 2018

##### Traitements de première intention :

- Contraception par oestroprogestatif
- Stérilet imprégné de Lévonorgestrel

##### Traitements de seconde intention :

- Contraception par microprogestatif oral
- DiénoGEST
- Implant à l'étonogestrel

##### Traitements de troisième intention :

- Agoniste GnRH en association avec une Add-back thérapie

#### Recommandations de la ESHRE 2022

##### Traitements de première intention :

- Contraception par oestroprogestatif
- DiénoGEST
- Contraception par microprogestatif

##### Traitements de seconde intention :

- Agoniste GnRH et antagoniste GnRH

##### Traitements de troisième intention :

- Anti-aromatase

Finalement, la grande majorité des traitements validés pour la prise en charge de l'endométriose sont représentés par des **thérapies contraceptives**. En effet, à ce jour, tous les traitements ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'endométriose sont des **traitements hormonaux**. Le mécanisme d'action commun à ces thérapies est le blocage de l'activité ovarienne en vue d'obtenir une aménorrhée et ainsi de réduire les douleurs et arrêter la croissance des lésions. Cet effet contraceptif, en plus de poser problème pour les femmes souhaitant concevoir, repose sur une action hormonale très pourvoyeuse d'effets

indésirables. De fait, les profils de tolérance des thérapies hormonales sont médiocres et s'empirent en reculant dans les recommandations d'intention de traiter. Sans recommandations spécifiques et sans traitements spécifiques efficaces, les femmes atteintes d'endométriose profonde sont souvent confrontées à un échec des traitements de première intention et doivent avoir recours aux deuxièmes voire troisièmes lignes de traitements, davantage pourvoyeuses d'effets indésirables. Dans ce contexte, la décision est parfois prise d'arrêter le traitement et cette interruption expose à une reprise évolutive des lésions et des douleurs puisque l'effet du traitement est perdu en quelques mois. En effet, les traitements hormonaux, pour être efficaces, doivent être conduits en continu jusqu'à l'âge de la ménopause.

L'urgence apparaît de trouver des thérapies non hormonales ou plus spécifiques des mécanismes pathogéniques de l'endométriose sous-péritonéale. Les résultats de plusieurs recherches sur des thérapies ciblées ou des molécules inhibant l'inflammation, semblent représenter des pistes intéressantes.

#### D.II.1. Contraception par oestroprogestatif (COP)

La thérapie par COP représente le **traitement de première intention** dans la prise en charge médicamenteuse de l'endométriose symptomatique. Ces médicaments sont une association entre un œstrogène de synthèse ou l'œstradiol et un progestatif de synthèse. Ils exercent leurs propriétés grâce à une réduction du flux menstruel, une inhibition de l'ovulation avec un blocage du pic de LH par le progestatif, et une induction de l'atrophie puis de l'apoptose du tissu endométrial ectopique. Les différentes formulations (voie orale, transdermique, ou anneau vaginal) ont prouvé des efficacités identiques.

Aucune COP n'a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement de l'endométriose. Toutefois, le tableau ci-après référence les différentes COP utilisées hors AMM, dans la prise en charge de l'endométriose profonde. (104)(105)(106)(107)(108)

	DCI	Noms commerciaux
<b>Voie orale sous forme de comprimés</b>		
1 <sup>ère</sup> génération	<b>Noréthistérone + Éthinylestradiol</b>	Arrêt de la commercialisation depuis 2016
2 <sup>ème</sup> génération	<b>Lévonorgestrel + Éthinylestradiol</b>	<b>OPTILOVA</b> ® 0,10 mg / 0,02 mg <b>LEELOO</b> ® 0,10 mg / 0,02 mg <b>OPTIDRIL</b> ® 0,15 mg / 0,03 mg <b>SEASONIQUE</b> ® 0,15 mg / 0,03 mg + 0,10 mg seul <b>MINIDRIL</b> ® 0,15 mg / 0,03 mg <b>LUDEAL</b> ® 0,15 mg / 0,03 mg
3 <sup>ème</sup> génération	<b>Désogestrel + Éthinylestradiol</b>	<b>MERCILON</b> ® 0,15 mg / 0,02 mg <b>VARNOLINE</b> ® 0,15 / 0,03 mg
	<b>Gestodène + Éthinylestradiol</b>	<b>MELODIA</b> ® 0,06 mg / 0,015 mg <b>MINESSE</b> ® 0,06 mg / 0,015 mg <b>MINULET</b> ® 0,075 mg / 0,03 mg
	<b>Norgestimate + Éthinylestradiol</b>	<b>TRIAFEMI</b> ® 0,035 mg avec 7 x 0,18 mg ou 7 x 0,215 mg ou 7 x 0,25 mg
4 <sup>ème</sup> génération	<b>Drospirénone + Éthinylestradiol</b>	<b>JASMINE</b> ® 3 mg / 0,03 mg <b>JASMINELLE</b> ® 3 mg / 0,02 mg <b>YAZ</b> ® 3 mg / 0,02 mg
	<b>Chlormadinone + Éthinylestradiol</b>	<b>BELARA</b> ® 2 mg / 0,03 mg
	<b>Diénogest + Éthinylestradiol</b>	<b>MISOLFA</b> ® 2 mg / 0,03 mg <b>OEDIEN</b> ® 2 mg / 0,03 mg
	<b>Nomégestrol + Œstradiol</b>	<b>ZOELY</b> ® 2,5 mg / 1,5 mg
<b>Autres formes galéniques</b>		
Anneau vaginal	<b>Étonogestrel + Éthinylestradiol</b>	<b>NUVARING</b> ® 11,7 mg / 2,7 mg correspondant à 0,12 mg / 0,015 mg par 24 heures
Dispositif transdermique	<b>Norelgestromine + Éthinylestradiol</b>	<b>EVRA</b> ® 6 mg / 0,6 mg correspondant à 0,203 mg / 0,033 mg par 24 heures

Dans le cadre de l'endométriose, la littérature est insuffisante pour préciser si la prise doit être **cyclique** ou **en continu**. En pratique, si la patiente souffre de dysménorrhées ou de douleurs pelviennes chroniques, les groupes d'experts recommandent une prescription en continu afin d'obtenir une aménorrhée thérapeutique. Par ailleurs, aucune étude n'a comparé l'efficacité des différentes générations de COP dans la prise en charge de l'endométriose, ni aucun essai clinique référencé pour la comparaison de molécules au sein d'une même classe.

Au total, aucune recommandation spécifique ne vient préciser l'utilisation des COP dans un contexte d'endométriose, ou plus spécifiquement dans l'endométriose profonde.

Toutefois, quelques études démontrent l'efficacité des COP pour le traitement de l'endométriose sous-péritonéale. Ainsi, une première étude, après avoir analysé l'efficacité de JASMINELLE® chez 75 femmes atteintes d'endométriose profonde postérieure en préopératoire, conclut à une stabilisation du diamètre des lésions et de la symptomatologie. Le groupe témoin, composé de 31 femmes non traitées, a vu ces mêmes paramètres augmenter.

Par ailleurs, une autre étude avance une diminution de 19,6% du volume des lésions sous COP chez des femmes atteintes d'endométriose colorectale. (104)(105)(106)(107)(108)

### **Effets indésirables des COP :**

Cette classe pharmacologique est généralement bien tolérée et les effets indésirables sont modérés. Néanmoins, il est clairement établi que les COP **augmentent le risque de maladies thromboemboliques veineuses**, à savoir les embolies pulmonaires (EP) et les phlébites, d'un facteur 3 à 6 par rapport aux femmes non utilisatrices. Les COP de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations, exceptées celles avec du Norgestimate, sont associées à des risques thromboemboliques plus élevés que les COP de 2<sup>ème</sup> génération. De plus, un **risque thrombotique artériel** a également été associé à l'utilisation des COP, avec des événements comme les accidents vasculaires cérébraux (AVC) et les infarctus du myocarde (IDM). Ces risques cardiovasculaires augmentent avec l'âge. De fait, les recommandations insistent sur l'importance d'une évaluation précise de la totalité des facteurs de risques cardiovasculaires et des antécédents familiaux ou personnels d'évènements thromboemboliques et thrombotiques artériels, avant l'instauration d'une COP.

En parallèle, la manipulation hormonale entraîne des effets indésirables fréquents tels que : **nausées, tensions mammaires, troubles du cycles, céphalées** voire **migraines, prise de poids, troubles métaboliques, acné, et fatigue**. La fréquence et la force de ces effets indésirables sont variables d'un oestroprogestatif à un autre, et d'une femme à une autre.

### **Contre-indications à la prescription des COP :**

- antécédents personnels ou familiaux au premier degré d'évènements thromboemboliques avant 50 ans,
- antécédents personnels ou familiaux au premier degré d'IDM ou AVC avant 55 ans pour les hommes et 65 ans pour les femmes,
- hypertension artérielle,
- dyslipidémie non contrôlée,
- thrombophilie biologique congénitale,
- migraine avec aura (prescription possible si migraine sans aura et que la patiente n'a aucun facteur de risque cardiovasculaire)
- diabète de type I si évolution depuis plus de 20 ans,

- diabète de II, prescription possible si pas d'autres facteurs de risque cardiovasculaire et seulement en seconde intention,
- la contre-indication est relative pour les femmes fumeuses, à confronter aux autres facteurs de risque vasculaire artériel,

Au total, les COP ont montré une efficacité dans l'endométriose profonde, mais le manque d'étude aboutit à un encadrement limité de la prescription et une absence de recommandation spécifique. Empiriquement, l'administration en schéma continu hors AMM est préférentiellement adoptée dans le cadre d'une endométriose sous-péritonéale, ici encore, un manque d'étude limite les connaissances sur le schéma posologique optimal. Finalement, les **COP de seconde génération sont prescrites en première intention**, dans le cadre d'une endométriose profonde grâce à leur meilleur profil de tolérance. (104)(105)(106)(107)(108)

### D.II.2. Les progestatifs de synthèse

Les médicaments progestatifs ont un effet **progestérone like** direct sur le tissu endométrial, aboutissant à une atrophie et une apoptose des implants endométriosiques. Par ailleurs, ces molécules exercent leurs actions grâce à des effets : **anti-oestrogéniques**, **anti-gonadotropes** avec à une inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien, **anti-inflammatoires** et **anti-angiogéniques**. L'effet contraceptif de ces molécules s'explique d'un côté, par une action périphérique responsable d'un épaissement de la glaire cervicale et d'une baisse de la réceptivité endométriale (atrophie de l'endomètre et diminution de la vascularisation). D'un autre côté, les progestatifs bloquent le pic ovulatoire de LH et exercent alors une activité **anti-ovulatoire**. (104)(105)(106)(107)(108)

Deux groupes sont identifiables au sein de cette classe de médicaments :

- les **microprogestatifs**, formulés avec un progestatif à faible dose,
- et les **macroprogestatifs**, avec une forte dose de progestatif.

Les propriétés pharmacologiques de ces deux catégories sont différentes. Ainsi, l'action centrale et la puissance des effets anti-gonadotropes et anti-oestrogéniques sont plus marqués pour les macroprogestatifs. A ce jour, aucune étude n'a comparé l'efficacité des progestatifs entre eux pour la prise en charge de l'endométriose sous-péritonéale.

Le tableau ci-dessous présente l'ensemble des progestatifs utilisés dans la prise en charge médicamenteuse de l'endométriose profonde :

DCI	Noms commerciaux	Posologies dans l'endométriose
-----	------------------	--------------------------------

AMM dans l'endométriose		
Acétate de chlormadinone	<b>LUTERAN®</b> 5 et 10 mg comprimés	Retiré du marché en janvier 2022
Acétate de médroxyprogestérone	<b>DEPO-PRODASONE®</b> 250mg/5ml suspension injectable	- Retiré du marché en avril 2019 - L'autre forme à 500 mg est toujours sur le marché mais n'a pas d'AMM pour l'endométriose
Dydrogestérone	<b>DUPHASTON®</b> 10 mg comprimés	30 mg par jour du 5 <sup>ème</sup> au 25 <sup>ème</sup> jour du cycle OU en continu
Médrogestone	<b>COLPRONE®</b> 5 mg comprimés	5 à 15 mg par jour du 5 <sup>ème</sup> au 25 <sup>ème</sup> jour du cycle OU en continu
DiénoGEST	<b>VISANNE® ENDOVELA®</b> <b>SAWIS®</b> 2 mg comprimés	2 mg par jour en continu
Utilisation hors AMM		
Acétate de cyprotérone	<b>ANDROCUR®</b> 50 mg comprimés	50 mg par jour du 1 <sup>er</sup> jour au 21 <sup>ème</sup> jour du cycle OU en continu
Acétate de nomégestrol	<b>LUTENYL®</b> 5 mg comprimés	5 mg par jour du 1 <sup>er</sup> jour au 21 <sup>ème</sup> jour du cycle OU en continu
Promégestone	<b>SURGESTONE®</b> 0,5 mg comprimés	Retiré du marché depuis juin 2020
Désogestrel	<b>CERAZETTE®</b> <b>OPTIMIZETTE®</b> 0,075 mg comprimés	0,075 mg par jour en continu
Drospirénone	<b>SLINDA®</b> 4 mg comprimés	4 mg par jour en continu
Lévonorgestrel	<b>MIRENA®</b> 52 mg dispositif intra-utérin	5 ans maximum avant retrait
Étonogestrel	<b>NEXPLANON®</b> 68 mg implant sous cutanée	3 ans maximum avant retrait

#### D.II.2.1. Contraception par microprogestatifs

Aucun contraceptif microprogestatif n'a d'AMM dans le cadre de l'endométriose. Pourtant, les recommandations de la HAS de 2018 positionnent les microprogestatifs en **seconde intention** dans la prise en charge médicamenteuse de l'endométriose. Ainsi, trois molécules sont largement employées dans la prise en charge de cette pathologie : le **lévonorgestrel**, le **désogestrel** et l'**étonogestrel**. De fait, ils représentent une bonne alternative dans un contexte de mauvaise tolérance ou de contre-indication aux COP, ou si ces dernières sont inefficaces

dans le contrôle de la symptomatologie. Les microprogestatifs sont donc prescrits en première intention pour les patientes avec un risque vasculaire veineux ou artériel ou avec un antécédent de migraine avec aura. En effet, la contraception par microprogestatif n'est associée à aucune augmentation de risque d'évènements thromboemboliques (EP et phlébite) ou artériels (IDM et AVC) et ces molécules sont également dépourvues de risques métaboliques. L'utilisation au long cours des microprogestatifs reste tout de même controversée du fait du risque augmenté de kystes fonctionnels. (104)(105)(106)(107)(108)

#### **Effets indésirables des microprogestatifs :**

- trouble du cycle (*spotting*, métrorragies, aménorrhées)
- dystrophie ovarienne,
- mastodynie,
- kyste fonctionnel ovarien,
- acné,
- céphalée, insomnie,
- modification de l'humeur.

#### **Contre-indications des microprogestatifs :**

- accidents thromboemboliques veineux évolutifs,
- tumeurs sensibles aux stéroïdes,
- affection hépatique sévère en cours.

Pour la forme stérilet MIRENA<sup>®</sup>, des contre-indications s'ajoutent, directement en lien avec la présence d'un dispositif intra-utérin :

- antécédents de grossesse extra utérine,
- troubles de la coagulation,
- risques infectieux (notamment *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae*)
- malformations utérines,
- grossesse ou post partum.

A ce jour, la majorité des études évaluant l'efficacité des microprogestatifs portent sur le désogestrel. Ainsi, un essai prospectif compare la contraception continue par désogestrel à l'utilisation cyclique de l'anneau vaginal NUVARING<sup>®</sup> sur des femmes atteintes d'endométriose digestive. Cet essai conclut à un effet significativement plus important du désogestrel avec une meilleure efficacité sur les symptômes digestifs et les douleurs chez les femmes, par rapport au traitement par l'anneau vaginal. Le rôle spécifique de l'aménorrhée induite par les microprogestatifs en continu est confirmé dans cette étude.

En parallèle, un autre essai prospectif a évalué la douleur après 12 mois de traitement par MIRENA<sup>®</sup> chez des patientes avec un endométriose sous-péritonéale et des douleurs modérées à sévères à l'inclusion. Après 12 mois de traitement, 100 % des patientes déclarent l'absence de dysménorrhée et de douleur pelvienne non cyclique.

Aucune étude n'a permis une comparaison d'efficacité entre les différents microprogestatifs dans la prise en charge de l'endométriose, et par extension dans l'endométriose profonde. L'efficacité hiérarchique entre MIRENA® et les COP ou entre microprogestatif oraux et COP en schémas continus n'a jamais été évaluée. Néanmoins, des études permettent d'affirmer que les microprogestatifs, par voie orale et sous forme de dispositif intra-utérin, sont efficaces dans la prise en charge des douleurs liées à l'endométriose profonde. (104)(105)(106)(107)(108)

#### *D.II.2.2. Traitements par macroprogestatifs*

Puissamment anti-gonadotropes et anti-oestrogéniques les macroprogestatifs sont particulièrement efficaces sur les douleurs liées à l'endométriose et notamment sur les formes profondes. En effet, ces molécules réduisent significativement le volume des lésions d'endométriose grâce à un fort effet atrophiant sur le tissu endométrial. Ces molécules furent les premières utilisées pour le traitement de l'endométriose avec une efficacité remarquable dans la prise en charge de la douleur.

Deux molécules macroprogestatives ont une AMM pour le traitement de l'endométriose en France : la **médrogestone** (COLPRONE®) et la **dydrogestérone** (DUPHASTON®). L'utilisation hors AMM a aussi sa place en pratique avec : l'**acétate de cyprotérone** (ANDROCUR®) et l'**acétate de nomégestrol** (LUTENYL®).

L'**acétate de chlormadinone** (LUTERAN®), la **promégestone** (SURGESTONE®), et l'**acétate de médroxyprogestérone** (DEPO-PRODASONE®) ont respectivement été retirés du marché en janvier 2022, juin 2020 et avril 2019. Ces molécules étaient auparavant largement prescrites dans l'endométriose, particulièrement LUTERAN® et DEPO-PRODASONE®, puisque détentrices d'une AMM pour cette indication. Malheureusement, des études ont révélé une association significative et inacceptable entre la survenue de méningiome et l'utilisation de ces trois molécules. (104)(105)(106)(107)(108)(109)

Dans ce sens, plusieurs études épidémiologiques et concertations d'experts entre 2019 et 2023 aboutissent à la conclusion d'un risque significativement augmenté de méningiome pour les traitements : **acétate de cyprotérone** (ANDROCUR®) risque multiplié par 24,5, **acétate de nomégestrol** (LUTENYL®) risque multiplié par 7,5 et **médrogestone** (COLPRONE®) risque multiplié par 4,1. Un effet de classe ne pouvant pas être exclu, la **dydrogestérone** (DUPHASTON®) et le **diénogest** (VISANNE®) sont également surveillés et en cours d'évaluation pour le risque de développement de méningiome. De fait, en juin 2023 l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) formule les recommandations suivantes quant à l'utilisation des macroprogestatifs :

- « En cas d'antécédent de méningiome ou de méningiome existant, la mise en place d'un traitement par l'un des 5 progestatifs à risque de méningiome (ANDROCUR®, LUTENYL®, COLPRONE®, DUPHASTON® et VISANNE®) est contre-indiquée.

- La prescription d'un nouveau progestatif en relai d'un traitement antérieur par ANDROCUR®, LUTENYL®, COLPRONE®, LUTERAN®, DEPO-PRODASONE® ou SURGESTONE® n'exclut pas le risque de méningiome, sans que l'on puisse actuellement le déterminer. En cas d'utilisation supérieure à un an d'un de ces progestatifs et de changement de traitement vers un progestatif à risque ou vers un progestatif avec un risque de méningiome non connu à jour (VISANNE® et DUPHASTON®), une IRM cérébrale doit être réalisée à l'instauration du nouveau traitement progestatif.
- En cas de traitement pour un progestatif non formellement associé à un risque de méningiome (dispositif intra-utérin MIRENA®, DUPHASTON®, VISANNE®, microprogestatif par voie orale, vaginale ou cutanée) une IRM cérébrale sera réalisée si des signes évocateurs d'un méningiome apparaissent.
- Il est nécessaire avant toute nouvelle prescription de progestatif de vérifier l'ensemble des progestatifs déjà utilisés.
- Le traitement doit toujours être prescrit à la dose minimale efficace et pendant une durée d'utilisation la plus courte possible.
- L'intérêt de poursuivre le traitement doit être réévalué chaque année.
- Tout signe évocateur de méningiome doit entraîner la réalisation d'une IRM cérébrale. » (109)

Les signes évocateurs de méningiomes sont : maux de tête, troubles de la vision, du langage, de la mémoire et de l'audition, nausées, vertiges, convulsions, perte de l'odorat, faiblesse ou paralysie.

Dans le cadre de l'endométriose, l'utilisation des macroprogestatif est recommandée strictement pour les molécules possédant une l'AMM. En théorie, seuls DUPHASTON® et COLPRONE® peuvent être utilisés pour des endométrioses sévères et avec une surveillance rapprochée des patientes. En pratique, ANDROCUR® et LUTENYL® demeurent encore prescrits dans certains cas très particuliers.

#### **Autres effets indésirables des macroprogestatifs :**

En plus du risque de méningiome, ces molécules sont mal tolérées et possèdent des effets indésirables importants relatifs notamment à l'environnement hypo-oestrogénique :

- perturbations importantes du cycle (métrorragie, ménorragie, *spottings*)
- baisse de libido,
- sécheresse cutanée et vaginale,
- trouble de l'humeur, dépression, anxiété,
- alopecie,
- mastodynie,
- diminution significative de la densité minérale osseuse,
- œdème et rétention hydrosodée,
- séborrhée,
- insomnie, asthénie, vertiges,

- céphalées et migraines,
- nausées, vomissements, douleurs abdominales,
- douleurs lombaires et arthralgies.

En raison de l'association rapportée entre les macroprogestatifs et le risque de méningiome, et en l'absence de données récentes dans la littérature, ces molécules n'apparaissent plus dans les nouvelles recommandations de la HAS de 2018 et celles de ESHRE de 2022 pour la prise en charge de l'endométriose. Plusieurs études sont en cours en vue de spécifier la place des macroprogestatifs dans la prise en charge de l'endométriose. Les praticiens spécialisés continuent d'avoir recours à la prescription de cette classe médicamenteuse pour les patientes atteintes d'endométriose profonde sévères. Ces patientes, après avoir rempli des formulaires d'information sur le risque de méningiome, sont suivies régulièrement pour l'évaluation des effets indésirables et de la pertinence du maintien du traitement. (104)(105)(106)(107)(108)(109)

### *D.II.2.3. Diénogest*

Le **diénogest** (VISANNE®), est un progestatif de synthèse exerçant un puissant effet progestatif avec une activité importante sur l'endomètre entraînant une atrophie rapide du tissu ectopique. Cette molécule possède également des propriétés **anti-gonadotropes** (modérées), **anti-inflammatoires** et **anti-angiogéniques**, mais aucune activité androgénique ni minéralocorticoïde. De fait, administré en continu, le diénogest est responsable d'un environnement endocrinien hyperprogestogénique et hypo-oestrogénique. Par ailleurs, le diénogest bénéficie de l'AMM pour le traitement de l'endométriose douloureuse, et les génériques de VISANNE® sont remboursés depuis 2020 après un service médical rendu (SMR) classé important par la HAS. Dans le cadre de l'endométriose, le diénogest se positionne en traitement de première intention dans les recommandations de la ESHRE 2022 et en seconde intention dans les recommandations de la HAS 2018. Ces directives confirment la place importante du diénogest dans la stratégie de prise en charge médicamenteuse au long court des femmes atteintes d'endométriose profonde. (106)(108)(110)(111)

Aucune étude ne compare le diénogest aux COP ou aux microprogestatifs dans l'endométriose profonde. Plusieurs études ont analysé l'efficacité du diénogest versus placebo et concluent à une réduction significative des douleurs à court et long terme ainsi qu'à une baisse de volume des lésions d'endométriose.

Concernant l'endométriose profonde, une étude incluant 25 femmes atteintes d'endométriose recto-vaginale, a étudié l'efficacité du diénogest en comparaison à un macroprogestatif non commercialisé en France, la noréthistérone. Le traitement par diénogest a significativement diminué l'intensité de tous les types de douleurs associées à l'endométriose en proportion égale avec le progestatif. Les scores de qualité de vie étaient également équivalents. En parallèle, en 2021 une autre étude italienne portait sur 146 femmes atteintes d'endométriose digestive, ayant déjà subi une ou plusieurs chirurgies. Les

patientes étaient réparties en deux groupes en fonction du traitement par diénogest ou agonistes de la GnRH (Triptoréline ou Leuproréline) et étaient suivies pendant 6 mois. Pour les trois molécules les résultats de l'étude concluent à une réduction significative et importante des douleurs et des symptômes digestifs, identiques entre les molécules. Toutefois, les scores relatifs à la qualité de vie étaient meilleurs pour les patientes sous diénogest. En effet, le diénogest présentait une meilleure tolérance avec de moindres effets indésirables. Ces résultats justifient que le diénogest arrive avant les agonistes de la GnRH dans les recommandations de traitements. (106)(108)(110)(111)

De fait, le diénogest est une alternative efficace en cas d'échec des traitements de première intention, voire un traitement de première intention. En effet, il a démontré, à la fois son efficacité dans la prise en charge des douleurs, mais également une non-infériorité et une meilleure tolérance par rapport aux analogues de la GnRH.

### **Effets indésirables de diénogest :**

Le diénogest expose néanmoins à de nombreux effets indésirables, relatifs à l'environnement hypo-oestrogénique et hyperprogestogénique. Quoique très superposables aux effets indésirables des macroprogestatifs, ceux du diénogest ont une fréquence et une intensité moins marquées. Voici une liste des plus fréquents :

- perturbations du cycle menstruel (*spottings*, métrorragies ou aménorrhées),
- kystes ovariens,
- céphalées et migraines,
- asthénie, insomnie,
- alopecie,
- mastodynie,
- humeur dépressive, anxiété, irritabilité,
- acné,
- bouffée de chaleur,
- douleur abdominale, nausée, vomissements,
- diminution de la densité osseuse décrite au long cours.

En rapport avec les soupçons d'effet de classe des progestatifs concourant à l'augmentation du risque de méningiome, encore à l'étude pour le diénogest, et la diminution de la densité osseuse décrite au long court, la balance bénéfice/risque doit être soigneusement évaluée avant la prescription. De plus, le suivi des patientes doit comprendre la réalisation d'une IRM cérébrale au moindre symptôme évocateur de méningiome. (106)(108)(110)(111)

Le diénogest est une option thérapeutique intéressante pour les femmes souffrant d'endométriose profonde, mais des études supplémentaires sont en cours pour écarter une iatrogénie responsable de méningiome. Malgré une efficacité importante sur la symptomatologie des patientes et une meilleure tolérance par rapport aux agonistes de la GnRH, les effets indésirables du diénogest doivent faire l'objet d'un suivi régulier et la poursuite du traitement doit être questionnée annuellement. (106)(108)(110)(111)

### D.II.3. Agonistes de la GnRH

Les agonistes de la GnRH sont des décapeptides de synthèse, analogues de la GnRH naturelle. Après une stimulation initiale, l'administration prolongée de ces molécules entraîne une inhibition profonde de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires (LH et FSH). Cet effet anti-gonadotrope très puissant est responsable d'une suppression de la fonction ovarienne et d'une désensibilisation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien. Trois agonistes de la GnRH ont actuellement l'AMM en France dans l'indication « Endométriose à localisation génitale et extragénitale (du stade I au stade IV) » : la **triptoréline**, la **leuproréline** et la **nafaréline**. Utilisés pour d'autres indications comme le cancer de la prostate, ces agonistes de la GnRH sont des traitements de **troisième intention** selon les recommandations de la HAS en 2018 ou de seconde intention selon la ESHRE en 2022. (106)(107)(108)(111)

Le tableau ci-après regroupe les agonistes de la GnRH utilisés dans la prise en charge de l'endométriose profonde :

DCI	Noms commerciaux	Posologies
<b>Leuproréline</b>	<b>ENANTONE®</b> 3,75 mg solution injectable voie IM ou SC	Une injection toutes les 4 semaines, cure exceptionnellement renouvelable
	<b>ENANTONE LP®</b> 11,25 mg solution injectable voie IM ou SC	Une injection toutes les 3 semaines, cure exceptionnellement renouvelable
<b>Nafaréline</b>	<b>SYNAREL®</b> 0,2 mg par dose en pulvérisation nasale	400 µg en deux prises par jour (une pulvérisation dans une narine le matin et une pulvérisation dans l'autre narine le soir), cure non renouvelable
<b>Triptoréline</b>	<b>DECAPEPTYL LP®</b> 3 ou 11,25 mg poudre pour suspension injectable en IM	Une injection toute les 4 semaines pour la forme 3 mg et tous les 3 mois pour la forme 11, 25 mg, cure non renouvelable
	<b>GONAPEPTYL LP®</b> 3,75 mg poudre pour suspension injectable IM	Une injection toutes les 4 semaines, cure non renouvelable

Une étude conclut à une efficacité supérieure des agonistes de la GnRH par rapport aux COP en prise cyclique, dans la prise en charge des dysménorrhées. Toutefois, aucune étude ne retrouve de différence d'efficacité entre les agonistes de la GnRH et les progestatifs étudiés (danazol, diénoGEST et MIRENA®). Les études ne retrouvaient pas non plus de différence d'efficacité entre les différentes voies d'administration IM, IV et intra-nasale. Concernant l'endométriose profonde, deux études ont spécifiquement étudié l'effet des agonistes de la

GnRH sur des patientes avec des nodules du sigmoïde, de la jonction recto-sigmoïdienne ou du rectum. Ces deux études concluent à une amélioration significative des symptômes digestifs comprenant les diarrhées, les crampes abdominales, les ballonnements et les douleurs à la défécation.

Pour finir, les données sont limitées dans la littérature concernant la dose ou la durée optimale de traitement, et les résultats n'ont pas été stratifiés selon que l'endométriose était superficielle ou profonde. (106)(107)(108)(111)

### **Effets indésirables des agonistes de la GnRH :**

La mauvaise tolérance de ces molécules est en grande partie liée à l'environnement profondément hypo-oestrogénique induit par leur mécanisme d'action. Utilisés seuls, les agonistes de la GnRH induisent de nombreux et puissants effets indésirables :

- bouffées de chaleur,
- hyperhidrose, séborrhée,
- sécheresse vulvo-vaginale et cutanée,
- hypertrophie ovarienne,
- céphalées, migraines, acouphènes,
- dépression et anxiété (risque accru),
- perte de libido,
- acné, érythème, alopecie,
- anémie,
- asthénie, vertiges, insomnie, malaise,
- prise de poids, acné,
- paresthésie du membre inférieur,
- douleurs dorso-lombaires et musculo-squelettiques, arthralgies,
- faiblesse musculaires ou crampes et spasmes musculaires,
- hypertension artérielle, palpitations, allongement du QT,
- nausées, sècheresse buccale, douleurs abdominales,
- effet fortement délétère sur la densité minérale osseuse, et risque augmenté d'ostéoporose et de fracture.

En raison de la stimulation initiale de la sécrétion de LH et FSH, une exacerbation des symptômes de l'endométriose est fréquemment observée en début de traitement.

Chez les patientes avec une endométriose traitée par analogues de la GnRH, il a été démontré que l'ajout d'une **add-back thérapie** (association d'oestrogène et de progestatif de synthèse) réduisait la perte de densité minérale osseuse et les autres effets indésirables, sans altérer l'efficacité. Ainsi, le schéma posologique validé dans l'AMM de l'ENANTONE® est celui de l'association de la leuproréline avec du valérate d'estradiol 2 mg et de la promégestone 0,5 mg en une prise par jour par voie orale. La HAS précise et formule les recommandations suivantes relatives aux agonistes de la GnRH :

- « Prescrire une *add-back* thérapie comportant un oestrogène afin de prévenir les risques de baisse de densité minérale osseuse et améliorer la qualité de vie des patientes. L'AMM recommande d'y ajouter également un progestatif.

- Prescrire l'*add-back* thérapie avant le 3<sup>ème</sup> mois de traitements afin de limiter les effets indésirables. »

Considérant les effets indésirables importants, notamment l'augmentation du risque d'ostéoporose, **une cure par agoniste de la GnRH ne peut jamais excéder 6 mois**. Il n'est pas souhaitable d'entreprendre une seconde cure par le même agoniste de la GnRH ou un autre agoniste de la GnRH. Toutefois, dans certaines conditions exceptionnelles, et uniquement avec la leuproréline, un renouvellement avec une cure supplémentaire de 6 mois peut être prescrit en association à une *add-back* thérapie.

Les agonistes de la GnRH sont des traitements efficaces dans la prise en charge des douleurs liés à l'endométriose et des symptômes digestifs dans le cadre d'endométriose digestive. Néanmoins, une administration au long court n'est pas réalisable et dans le contexte d'une pathologie chronique comme l'endométriose, ces molécules sont uniquement pertinentes pour des traitements courts en situations sévères. Les agonistes de la GnRH ne constituent pas une solution pour la prise en charge sur le long terme des patientes atteintes d'endométriose profonde. D'autres part, les agonistes de la GnRH ne semblent pas plus efficaces que les autres traitements hormonaux puisqu'il n'existe pas de preuve d'une hiérarchie d'efficacité entre la contraception œstroprogestative en continu, les agonistes de la GnRH et les progestatifs microdosés ou macrodosés en continu dans la prise en charge de l'endométriose profonde. Pour finir, cette classe pharmacologique est responsable de nombreux effets indésirables, en particulier la perte de densité minérale osseuse, nécessitant un suivi régulier et une évaluation minutieuse de la balance bénéfique/risque. (106)(107)(108) (111)

#### D.II.4. Antagonistes de la GnRH

Les antagonistes de la GnRH bloquent directement les récepteurs de la GnRH, supprimant ainsi la production des gonadotrophines et la sécrétion oestrogénique. Deux molécules, le **cétrorélix** et le **ganirélix** en injection SC, sont commercialisées en France mais avec une AMM exclusivement dans l'assistance médicale à la procréation. Une nouvelle molécule, l'**élagolix**, a été développée pour être administrée par voie orale dans le cadre de l'endométriose. Non commercialisée en France, l'élagolix a montré une régression significative des douleurs non cycliques et des dysménorrhées versus placebo dans le traitement de l'endométriose. Une autre étude rapporte un effet similaire entre acétate de médroxyprogestérone (retiré du marché en France) et élagolix sur les douleurs en général dans l'endométriose. Aucune étude n'a inclus spécifiquement des femmes atteintes d'endométriose profonde.

Au total, l'élagolix semble aussi efficace que l'acétate de médroxyprogestérone pour la prise en charge des douleurs liées à l'endométriose. D'autre part, l'élagolix apparaît largement supérieur au placebo pour la prise en charge des douleurs pelviennes non cycliques et des dysménorrhées. Toutefois, les effets secondaires des antagonistes de la GnRH sont fréquents

et semblent identiques à ceux des agonistes de la GnRH. Des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer l'efficacité de cette classe thérapeutique dans la prise en charge de l'endométriose et étudier ces effets sur la forme profonde. En outre, des recherches comparatives doivent être faites pour préciser la place des antagonistes de la GnRH dans la stratégie de prise en charge et prouver leur non-infériorité par rapport aux traitements actuels. Selon les recommandations de la HAS en 2018, les données actuelles de la littérature ne permettent pas de recommander l'élagolix dans la prise en charge de l'endométriose. (106)(107)(108)(111)

#### D.II.5. Danazol

Le **danazol** (DANATROL® 200 mg gélule) est une substance **anti-gonadotrope** ayant des activités **androgéniques** et **anabolisantes** modérées mais sans propriété oestrogénique et progestative. Il inhibe la synthèse et la libération des gonadotrophines hypophysaires (LH et FSH), freinant alors l'activité ovarienne avec l'inhibition de l'ovulation. La suppression de LH et FSH entraîne également une atrophie de l'endomètre et un environnement endocrinien hypo-oestrogénique. Le danazol est le premier traitement ayant obtenu l'AMM dans le traitement de l'endométriose. De fait, c'est une molécule ancienne ayant prouvé son efficacité dans le traitement des douleurs associées à l'endométriose profonde. Malgré cette réelle efficacité, le danazol a une place réduite dans la prise en charge de l'endométriose aujourd'hui puisqu'il fait partie des médicaments proposés en dernières intentions. Ce positionnement dans les recommandations est directement en lien avec un très mauvais profil de tolérance.

La posologie du danazol par voie orale est de 400 à 800 mg par jour en deux ou trois prises, en continu pendant 6 mois. La voie orale n'est plus recommandée en raison d'une très mauvaise tolérance. En effet, le danazol expose à de nombreux effets indésirables relatifs aux effets androgéniques, anabolisants et hypo-oestrogéniques :

- acné, prise de poids,
- résistance à l'insuline et intolérance au glucose,
- augmentation du *LDL* cholestérol, diminution du *HDL* cholestérol,
- prurit, éruptions maculo-papuleuses, éruptions pétéchiales, photosensibilité,
- arthralgies, myalgies, crampes musculaires,
- hypertension artérielle, tachycardie, infarctus du myocarde,
- événements thrombotiques,
- bouffées de chaleur,
- troubles du cycle,
- raucité irréversible de la voix,
- instabilité émotionnelle, anxiété, dépression, nervosité,
- céphalées, troubles visuels, étourdissements, vertiges,
- perturbations hépatopancréatiques fréquentes avec élévation isolée des transaminases et des amylases, ou moins fréquemment : hépatites et pancréatites.

Les effets secondaires de la voie orale, limitant la prescription, peuvent être diminués par le recours à la voie vaginale. Dans ce sens, plusieurs études ont évalué l'efficacité du danazol par voie vaginale ainsi que le profil de tolérance de cette voie d'administration. Ces différentes études rapportent une diminution significative des douleurs avec administration quotidienne de danazol 100 ou 200 mg en intravaginal, ainsi qu'une diminution de la taille des lésions. Une étude confirme spécifiquement la diminution des lésions de la cloison recto-vaginale. Ainsi, les résultats de plusieurs études confirment l'efficacité du danazol par voie vaginale. Ces mêmes analyses convergent vers l'idée que la voie vaginale possède un profil d'effets indésirables systémiques bien moins important que la voie orale.

Le danazol est un traitement de dernière intention dans la prise en charge médicamenteuse de l'endométriose profonde. Des études futures doivent confirmer le bon rapport efficacité/tolérance pour la voie vaginale afin de spécifier sa place dans les stratégies de prise en charge. (106)(107)(108)(111)

#### D.II.6. Les anti-aromatases

Chez les femmes atteintes d'endométriose, une activité accrue de l'aromatase a été démontrée. Dans ce sens, les inhibiteurs de l'aromatase se présentent, en théorie, comme une potentielle nouvelle stratégie de traitement. A ce jour, les molécules anti-aromatases utilisées en gynécologie appartiennent à la troisième génération et sont : le **létrozole**, l'**anastrozole** et l'**exémestane**. Pour assurer un blocage ovarien complet, chez les femmes non ménopausées, ces molécules doivent être combinées à une COP, un progestatif ou un agoniste de la GnRH. Aucun traitement anti-aromatase n'a l'AMM dans la prise en charge de l'endométriose. En effet, ces molécules bénéficient d'une AMM dans le traitement du cancer du sein avec des récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée. (106)(107)(108)

Une étude prospective de faible effectif montre une amélioration significative de la douleur après 6 mois de traitement par anastrozole (1 mg par jour) associé à un oestroprogestatif (éthinyloestradiol et lévonorgestrel).

Un autre essai clinique randomisé rapporte l'intérêt d'associer l'anastrozole (1 mg par jour) à la goséréline (non commercialisée en France). Les résultats affirment que l'association des deux molécules assure un déclin de la récurrence des symptômes douloureux supérieur au traitement par l'analogue de la GnRH seul.

D'autre part, un essai randomisé incluant 18 femmes atteintes de nodules recto-vaginaux, conclut à une équivalence d'efficacité sur la prise en charge des douleurs pelviennes non cycliques et des dysménorrhées, entre un traitement par létrozole (2,5 mg par jour) associé soit à un progestatif non commercialisé en France (Noréthistérone) soit à la triptoréline. Malgré une efficacité similaire, le groupe bénéficiant de l'association létrozole et triptoréline était significativement plus associé aux arrêts prématurés du traitement à cause d'effets indésirables majeurs. (106)(107)(108)(110)(111)

En parallèle une étude italienne prospective comparant 41 femmes traitées par létrozole et noréthistérone ou noréthistérone seule, conclut à une efficacité supérieure de l'association pour la prise en charge de la douleur. Toutefois, les effets indésirables étaient moins bien tolérés et plus fréquents dans le groupe qui associait l'anti-aromatase et le progestatif.

En cas d'endométriose colorectale, une autre étude pilote de la même équipe italienne, sur un très faible effectif (6 patientes) rapporte un bénéfice de l'association létrozole (2,5 mg par jour) et noréthistérone pendant 6 mois. Par rapport à l'inclusion, les douleurs, la dyschésie et les dyspareunies profondes étaient significativement diminuées en fin de traitement. A l'inverse, 12 femmes atteintes d'endométriose recto-vaginale traitées par du létrozole associé à la noréthistérone ont dû arrêter prématurément une étude pour cause de survenue de kystes ovariens fonctionnels entre 2 et 4 mois de traitement. (106)(107)(108)(110)(111)

L'utilisation concomitante d'un oestroprogestatif avec l'anastrozole semble efficace dans la prise en charge de la douleur. La combinaison létrozole avec agoniste de la GnRH semble plus efficace que l'association létrozole avec progestatif, mais moins bien tolérée. Les études rapportant l'intérêt de l'association entre létrozole et progestatif, sont réalisées avec une molécule non commercialisée en France. L'association du létrozole avec soit un agoniste de la GnRH soit la noréthistérone, quoique très efficace sur les douleurs et les symptômes de l'endométriose profonde, semble responsable d'un nombre important d'effets indésirables graves. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études sont : bouffées de chaleur, nausées, kystes ovariens fonctionnels, fatigue, alopecie, migraines, saignements vaginaux, arthralgies, myalgies, dépression, prise de poids, hypercholestérolémie, hypertension et perte de la densité osseuse (pour les traitements au long court).

Malgré un mauvais profil de tolérance des anti-aromatases, leur utilisation est justifiée dans l'indication pour le traitement du cancer du sein. Au contraire, dans l'indication pour le traitement de l'endométriose profonde, la balance bénéfice/risque de ces traitements est considérablement moins en faveur des anti-aromatases. Ainsi, la ESHRE déclare qu'en association avec une COP, des progestatifs ou des analogues de la GnRH, les anti-aromatases sont un choix thérapeutique de dernier recours, dans un contexte d'échappement thérapeutique, pour la prise en charge des douleurs très sévères associée à l'endométriose profonde grave. A l'inverse, la HAS affirme que les anti-aromatases ne sont pas recommandés pour la prise en charge de l'endométriose en France. (106)(107)(108)(110)(111)

#### D.II.7. Les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERM) et les modulateurs sélectifs des récepteurs à la progestérone (SPRM)

Les SERM agissent à la fois en tant qu'agonistes et antagonistes des œstrogènes sur les différents récepteurs de l'œstradiol. Ces molécules ont généralement une activité agoniste sur l'os et antagoniste sur le sein, alors que l'activité sur l'utérus varie suivant les molécules. Les SERM sont principalement utilisés dans la prévention et le traitement du cancer du sein ainsi que dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. L'intérêt des SERM sur la

diminution de la taille des lésions d'endométriose, repose sur un effet anti-œstrogène endométrial démontré sur les modèles animaux, avec le **raloxifène** ou le **bazédoxifène**. Cet effet n'a pas été confirmé par les deux seuls essais menés sur la femme dans l'endométriose. De fait, deux études sur des femmes atteintes d'endométriose, rapportent que l'utilisation des SERM est associée à une recrudescence des symptômes douloureux plus précocement qu'avec le placebo en post-opératoire. Par conséquent, les SERM ne sont pas recommandés pour la prise en charge de l'endométriose profonde.

Les SPRM ont une action à la fois agoniste et antagoniste sur les récepteurs à la progestérone en fonction de la cible cellulaire (endomètre, sein, ovaire, etc.). Leurs effets potentiellement bénéfiques dans la prise en charge de l'endométriose sont : une inhibition de la prolifération endométriale sans effet anti-œstrogénique, une interruption des saignements endométriaux et une suppression de la production des prostaglandines. La **mifépristone** et l'**ulipristal** sont les deux principales molécules SPRM étudiées dans l'endométriose. Respectivement indiquées dans l'interruption volontaire de grossesse et la contraception d'urgence, ces deux molécules semblent avoir un bon profil d'efficacité et de tolérance dans de rares essais cliniques sur des échantillons de femmes de faible effectif. L'insuffisance des données dans la littérature justifie que les SPRM ne soient pas recommandés pour la prise en charge de l'endométriose profonde. (106)(110)

#### D.II.8. Prise en charge de la douleur

##### *D.II.8.1. Antalgiques de palier I et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)*

La terminologie antalgique de palier I regroupe : le **néfopam**, le **paracétamol** et les **AINS**.

Pour rappel, le **paracétamol** est un analgésique central et antipyrétique, avec un schéma de prise à raison de 1 gramme toutes les 4h sans dépasser 3 grammes par jour pour les adultes de plus de 50 kg. Bien tolérée, cette molécule peut quand même être responsable d'une toxicité hépatique. Ainsi, son utilisation est contre-indiquée pour les insuffisants hépatiques sévères et doit faire l'objet de précautions en cas d'alcoolisme ou de dénutrition.

Le **néfopam** est un antalgique non opioïde, d'action centrale grâce à une inhibition de la recapture de la sérotonine, de la dopamine, et de la noradrénaline. Formulée en ampoule, cette molécule est injectable en IM et IV, mais aussi administrable sous forme de solution buvable. Les effets indésirables sont fréquents et majoritairement dû aux effets anticholinergiques de cette molécule. Les plus fréquents sont : somnolence, nausées, mydriase, sécheresse buccale, constipation, hallucinations, vertiges, confusion, tachycardie et augmentation de la tension intra-oculaire. Le néfopam est contre-indiqué en cas de glaucome à angle fermé, d'épilepsie et d'insuffisance coronarienne. (106)(107)(112)(113)

Les **AINS** exercent leur action anti-inflammatoire grâce à une inhibition réversible des cyclooxygénases COX1 et COX2 aboutissant à une baisse des prostaglandines et thromboxanes A2. Cette classe présente également des propriétés antalgiques et antipyrétiques. Pour la prise en charge de l'endométriose, les AINS utilisés en pratique sont représentés dans le tableau ci-dessous.

DCI	Noms commerciaux	Posologies
<b>Ibuprofène</b>	<b>NUROFEN® ADVIL®</b> <i>200 ou 400 mg comprimés</i>	400 mg toutes les 6 à 8h sans dépasser 3 comprimés par jour (1200 mg)
<b>Flurbiprofène</b>	<b>ANTADYS®</b> <i>100 mg comprimés</i> <b>CEBUTID®</b> <i>50 et 100 mg comprimés</i>	100 mg 3 fois par jour
<b>Acide méfénamique</b>	<b>PONSTYL®</b> <i>250 mg gélules</i>	2 comprimés de 250 mg 3 fois par jour (soit 1500 mg maximum par jour)
<b>Acide tiaprofénique</b>	<b>SURGAM®</b> <i>100 et 200 mg comprimés</i>	100 à 200 mg par prise, 3 fois par jour (soit 600 mg maximum par jour)
<b>Naproxène</b>	<b>APRANAX®</b> <i>550 mg comprimés</i>	2 comprimés par jour, en une ou deux prises (soit 1100 mg par jour)
<b>Diclofénac</b>	<b>VOLTARENE®</b> <i>25 et 50 mg comprimés gastro-résistants</i>	25 à 50 mg par prise, 2 fois par jour (soit 100 mg maximum par jour)
<b>Kétoprofène</b>	<b>PROFENID® BI PROFENIB LP®</b> <i>100 mg en LI ou LP comprimés</i>	100 mg 2 fois par jour

Retrouvés en première intention pour le traitement des dysménorrhées, l'efficacité des AINS est reconnue dans la prise en charge des douleurs liées aux règles. Toutefois, les preuves d'efficacité des AINS pour la prise en charge des symptômes, autres que les dysménorrhées, sont rares et limitées à de très faibles échantillons. D'après les recommandations de la ESHRE de 2022, l'utilisation des propriétés anti-inflammatoires des AINS doit être réduite en situation post-opératoire ou en traitement court lors d'épisodes douloureux en complément d'une thérapie hormonale au long court. La HAS affirme en 2018 que le traitement au long court par les AINS n'est pas recommandé dans le cadre de l'endométriose.

L'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) a rappelé en 2013 que les AINS exposaient à des effets indésirables pouvant être graves, en particulier gastro-intestinaux, cardiovasculaires et rénaux. De fait, elle recommande d'utiliser les AINS à la dose minimale efficace et pendant la durée la plus courte possible. (106)(107)(112)(113)

#### **Effets indésirables majeurs des AINS :**

- **troubles fonctionnels digestifs**, en lien avec la baisse des concentrations en prostaglandines protectrices pour la muqueuse gastrique. Ainsi, les AINS sont responsables de : **dyspepsie** (sensation douloureuse ou d'inconfort dans la partie supérieure de l'abdomen souvent décrite comme une difficulté à digérer), **gastralgie** (douleur vive épigastrique), **nausées** voire **ulcère**,
- **rétention hydrosodée**,
- **hypertension artérielle**,
- décompensation d'une cardiopathie préexistante,
- **altération de la fonction rénale : insuffisance rénale aiguë, hyperkaliémie, protéinurie**,
- **risque infectieux**, par diminution des prostaglandines nécessaires à la migration des macrophages,
- troubles neurologiques : céphalées et vertiges,
- réactions allergiques : cutanées sévères, hépatite cytolitique ou thrombopénie avec risque hémorragique majoré.

**Contre-indications principales des AINS :**

- antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par un AINS ou l'aspirine,
- insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque sévère,
- ulcère gastro-duodéal évolutif,
- dès le 6<sup>ème</sup> mois de grossesse (certains toute la durée de la grossesse),
- antécédents d'AVC ou d'infarctus du myocarde : spécifique au Diclofénac.

Au total, dans la cadre d'une endométriose sous-péritonéale, l'utilisation des AINS est restreinte à des traitements courts pour la prise en charge des manifestations douloureuses. En cas de désir de grossesse, seuls les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont indiqués dans le traitement de la douleur associée à l'endométriose. (106)(107)(112)(113)

*D.II.8.2. Antalgiques des paliers II et III*

Les antalgiques de palier II sont représentés par les antalgiques opioïdes agonistes morphiniques purs de faible activité. Ces molécules sont utilisées pour la prise en charge des crises douloureuses modérées à intenses dans le cadre de l'endométriose profonde. Cette catégorie regroupe les **dérivés codéinés** ainsi que les médicaments à base de **tramadol** ou d'**opium**, regroupés dans le tableau ci-après.

DCI	Noms commerciaux	Posologies
<b>Codéine</b>	Associée au paracétamol : <b>CODOLIPRANE®</b> 500 mg / 30 mg ou 400 mg / 20 mg comprimés	Prises espacées de 6h, dose maximale journalière du

	<p><b>DAFALGAN CODÉINÉ®</b> 500 mg / 30 mg comprimés</p> <p><b>KLIPAL CODEINE®</b> 300 mg / 25 mg ou 600 mg / 50 mg comprimés</p>	paracétamol = 3000 mg et pour la codéine = 240 mg
<b>Tramadol</b>	<p><u>Seul :</u></p> <p><b>CONTRAMAL LP®</b> 100, 150 ou 200 mg comprimés</p> <p><b>TOPALGIC LP®</b> 100, 150 ou 200 mg comprimés</p> <p>Les deux spécialités existent en LI pour avec des gélules de 50 mg</p>	Deux prises par jour (matin et soir), dose maximale journalière 400 mg
	<p><u>Associé au paracétamol :</u></p> <p><b>IXPRIM®</b> 325 mg / 37,5 mg comprimés</p>	Prises espacées de 6h, dose maximale journalière de 8 comprimés (prise par deux possible)
<b>Opium</b>	<p><u>Associé au paracétamol :</u></p> <p><b>IZALGI®</b> 500 mg / 25 mg gélules</p> <p><b>LAMALINE®</b> 300 mg / 10 mg gélules</p>	<p><b>IZALGI®</b> : 1 gélule toutes les 6h, sans dépasser 4 par jour</p> <p><b>LAMALINE®</b> : 1 à 2 gélules toutes les 6h, sans dépasser 10 gélules par jour</p>

Les recommandations préconisent de systématiquement commencer par les doses les plus faibles possibles et la durée de traitement la plus courte possible.

Les effets indésirables communs aux dérivés codéinés et aux médicaments à base de tramadol ou d'opium sont : **nausées, vomissements, somnolence**. Par ailleurs, la codéine et l'opium sont tous les deux responsables de **constipation**. Le tramadol a pour effets indésirables spécifiques les **convulsions** et les **troubles psychiques**. Les antalgiques de palier II sont contre-indiqués pour les patients atteints d'insuffisance respiratoire ou hépatique.

Les antalgiques de palier III sont représentés par les **dérivés morphiniques**, agonistes morphiniques de forte activité. Les deux molécules principales de ce groupe sont la **morphine** et l'**oxycodone**. Classés comme stupéfiants, ces antalgiques ont une utilisation strictement réservée aux situations post-opératoires et aux douleurs sévères. Leurs caractéristiques pharmacologiques ne seront pas plus détaillées car aucune recommandation n'apparaît dans les *guidelines* de la HAS ou de la ESHRE concernant les antalgiques de palier III dans la prise en charge médicamenteuse de l'endométriose sous-péritonéale.

Au total, les antalgiques sont prescrits au cas par cas dans l'endométriose sous-péritonéale, et des associations sont possibles entre antalgiques de palier I ou II et les AINS. Toutefois, seuls les AINS ont été spécifiquement étudiés dans la prise en charge de l'endométriose profonde. Ainsi, aucune étude ne permet de recommander le paracétamol et néfopam, ni les antalgiques de palier II ou III, dans la prise en charge de la douleur chez les femmes atteintes

d'endométriose. En pratique, les douleurs aiguës ou chroniques sont largement contrôlées avec des associations entre AINS et antalgiques de palier I et II. (106)(107)(112)(113)

### D.II.8.3. Antiépileptiques et antidépresseurs

Dans le cadre de la prise en charge des **douleurs neuropathiques induites par l'endométriose profonde**, les AINS ainsi que les antalgiques de palier I, II et III sont inefficaces. Ainsi, l'OMS recommande l'utilisation de traitements antiépileptiques et de certains antidépresseurs en première intention pour la prise en charge des douleurs neuropathiques dans le cadre d'une endométriose.

Les **antiépileptiques** utilisés dans la prise en charge des douleurs neuropathiques sont représentés dans le tableau ci-dessous.

DCI	Noms commerciaux	Posologies
<b>Gabapentine</b>	<b>NEURONTIN®</b> 100, 300, 400, 600 ou 800 mg gélule	- Augmentation progressive des doses par palier - Dose optimale 2400 mg par jour, dose maximale 3600 mg, répartie en 3 à 4 prises espacées de 6 à 8h
<b>Prégabaline</b>	<b>LYRICA®</b> 25, 50, 75, 100, 200 ou 300 mg en gélule	- Augmentation progressive des doses par palier - Dose maximale journalière de 600 mg en deux prises espacées de 12h

La gabapentine et la prégabaline diminuent l'excitabilité neuronale par blocage des canaux calciques neuronaux. Par ailleurs, ce sont des analogues structuraux du GABA diminuant la libération du glutamate et de la noradrénaline. Finalement, leur efficacité sur les douleurs neuropathiques s'explique par un abaissement de l'activité dans les voies de la douleur ascendantes. Ces molécules doivent être manipulées avec prudence car elles ont un fort potentiel de dépendance et des effets indésirables non négligeables. En effet, ces antiépileptiques sont fréquemment responsables de :

- **troubles psychiatriques** (euphorie, confusion, sensation ébrieuse, désorientation),
- **troubles neurologiques** (sédation, ataxie, trouble de la mémoire, somnolence, étourdissements),
- **diplopie**,
- prise de poids (augmentation de l'appétit)
- vomissements, nausées,
- crampes musculaires, arthralgies.

Par ailleurs, les deux classes d'antidépresseurs indiquées dans le cadre des douleurs neuropathiques retrouvées dans l'endométriose sous-péritonéale sont :

- les **antidépresseurs tricycliques**, aussi appelés imipraminiques, inhibant la recapture de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine,
- les **antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline** (IRSNA).

Le tableau suivant liste les molécules appartenant à ces deux classes et indiquées dans l'endométriose profonde.

Classe pharmacologique	DCI	Noms commerciaux	Posologies
<b>Antidépresseurs tricycliques</b>	<b>Amitriptyline</b>	<b>LAROXYL®</b> 40 mg/ml solution buvable ou comprimés de 25 ou 50 mg	Une prise le soir avec une dose maximale de 75 mg ou répartition en deux prises et dose maximale quotidienne de 100 mg
<b>Antidépresseurs IRSNA</b>	<b>Venlafaxine</b>	<b>EFFEXOR LP®</b> 37,5 et 75 mg Venlafaxine Biphar 150 et 225 mg en comprimés LP	Une prise par jour le matin, dose maximale quotidienne de 225 mg dans cette indication
	<b>Duloxétine</b>	<b>CYMBALTA®</b> 30 et 60 mg en gélule gastro-résistante	Une prise par jour le matin, dose maximale quotidienne de 120 mg dans cette indication

Toutes ces molécules doivent suivre des augmentations progressives de posologie selon des paliers de 15 jours et être utilisées à la dose minimale efficace. L'arrêt du traitement doit également se faire de façon progressive, car un arrêt brutal pourrait être responsable d'un syndrome de sevrage.

Les imipraminiques, de par leur action anticholinergique, exposent à de nombreux effets indésirables atropiniques tels que : des **tremblements**, une **confusion**, des **troubles mnésiques**, une **sécheresse buccale**, de la **constipation**, une **rétenion urinaire** et de la **tachycardie**. Par ailleurs, ces molécules sont aussi **cardiotoxiques** et responsables de : **convulsion**, **hypotension**, **vertiges**, **sédation**, **hépatite cholestatique** et **dépression respiratoire**. Cette mauvaise tolérance justifie une surveillance renforcée des patientes et un usage limité de cette classe.

Les antidépresseur IRSNA sont mieux tolérés mais exposent également à des effets indésirables, à savoir : **hypertension**, **nausées**, **vomissements**, **sédation**, **étourdissement** et une cardiotoxicité pour la venlafaxine. La tolérance de cette classe est meilleure mais une activité inférieure est rapportée par rapport aux imipraminiques concernant la prise en charge des douleurs neuropathiques. (106)(107)(112)(113)

## D.II.9. Traitements non hormonaux et thérapies ciblées à l'étude

À la lumière des effets secondaires des traitements hormonaux, un effort concerté des sociétés pharmaceutiques permet la recherche de nouvelles générations de médicaments pour le traitement de l'endométriose. L'objectif commun à toutes ces études est la volonté de trouver des thérapies plus spécifiques donc plus efficaces et moins pourvoyeuses d'effets indésirables. L'endométriose profonde se manifeste par des dysrégulations inflammatoires, hormonales et immunitaires profondes, autant de potentielles cibles thérapeutiques en devenir. Un lien direct existe donc entre physiopathologie et thérapies futures, et il apparaît urgent d'élucider la pathogénèse de l'endométriose profonde en vue de développer des thérapies spécifiques. Au regard des connaissances actuelles, plusieurs cibles pharmacologiques et voies de signalisation sont étudiées comme : les cytokines, les métalloprotéases, les acteurs de l'angiogenèse, les prostaglandines, les effecteurs de l'inflammation et de l'immunité. En effet, l'endométriose profonde a démontré un dérèglement des voies immunitaires et inflammatoires plus important que les autres formes d'endométriose, et le potentiel des thérapies non hormonales semble encore plus important.

### *D.II.9.1. Inhibiteurs des cytokines pro-inflammatoires*

La surproduction de cytokine est largement impliquée dans l'inflammation chronique retrouvée dans l'endométriose profonde. Dans ce sens, plusieurs études ont étudié l'intérêt de l'inhibition de : TNF- $\alpha$ , IL-1 et IL-8, dans la prise en charge de l'endométriose.

L'action des **inhibiteurs du TNF- $\alpha$** , utilisés dans d'autres pathologies inflammatoires (maladie de Crohn ou polyarthrite rhumatoïde), a montré son intérêt dans la régulation de l'inflammation de l'endométriose à partir de données animales. Ainsi, l'**infiximab** a été étudié dans un essai randomisé portant sur 21 femmes atteintes d'endométriose sous-péritonéale, traitées par injection IV. Aucune différence significative ni sur l'amélioration de la douleur ni sur la diminution de la taille des lésions n'a été rapportée par rapport au groupe placebo. Aucune étude n'a été faite sur des patientes avec **infiximab** (REMSIMA®), **adalimumab** (HUMIRA®) ou **etanercept** (ENBREL®), en injection SC, forme plus confortable pour le traitement chronique. Au total, les données de la littérature ne permettent pas de recommander les anti-TNF dans la prise en charge de l'endométriose profonde et des études supplémentaires sont nécessaires. (106)(110)(114)(115)

En 2023, les résultats d'une étude sur un modèle de singes démontrent une réduction du volume des lésions d'endométriose, de la fibrose et des adhérences, après injection SC mensuelle de **AMY109**, un **anticorps monoclonal anti-IL-8**. En outre, AMY109 a également inhibé le recrutement de neutrophiles dans les lésions d'endométriose. Le ciblage d'IL-8 demande à être étudié davantage dans le cadre de l'endométriose sous-péritonéale et des recherches futures sont nécessaires pour confirmer ces premiers résultats. (106)(110)(114)(115)

Une autre étude courant 2023 a analysé l'efficacité de **anakinra**, **antagoniste compétitif de IL1**, dans le traitement de l'endométriose. L'essai incluait 15 femmes souffrant de dysménorrhées modérées à sévères, et ayant soit un diagnostic chirurgical d'endométriose, soit une échographie attestant de la présence d'endométriomes. Les résultats démontrent une amélioration de la qualité de vie et une diminution des douleurs significativement plus importantes dans le groupe traité par anakinra par rapport au groupe placebo. Des études supplémentaires sont justifiées pour confirmer l'intérêt de anakinra dans la prise en charge de l'endométriose profonde. (106)(110)(114)(115)

#### *D.II.9.2. Inhibiteurs de l'angiogenèse*

Une grande variété d'agents anti-angiogéniques a été évaluée *in vitro* dans le cadre de l'endométriose. Toutefois, les preuves cliniques de l'efficacité et de l'innocuité de la plupart d'entre eux font encore défaut, et aucun anti-angiogénique n'est recommandé dans la prise en charge de l'endométriose profonde.

Les **inhibiteurs du facteur de croissance VEGF** sont les plus étudiés. Ainsi, l'anticorps anti-VEGF **bevacizumab** semble avoir des résultats prometteurs sur des modèles murins mais aucun essai n'a été réalisé sur des femmes à ce jour. Par ailleurs, cette molécule, indiquée en cancérologie, expose à des effets indésirables intolérables dans le cadre d'une endométriose.

Les statines correspondent à une classe thérapeutique diminuant les taux de cholestérol sanguins. Leur utilisation dérivée, à haute dose, a montré une activité anti-angiogénique sur des modèles murins. De fait, l'**atorvastatine** et la **simvastatine** semblent avoir une activité anti-angiogénique dans les lésions d'endométriose et provoquer leur régression. Des études sont nécessaires pour affirmer ce rôle dans le cadre de l'endométriose.

La **pentoxifylline** est un médicament dérivé de la xanthine, agissant en tant que vasodilatateur, inhibiteur de TNF- $\alpha$  et immunomodulateur. Avec une AMM dans la prise en charge des artériopathies oblitérantes, cette molécule est également connue pour ses effets immunomodulateurs encore mal compris. Un essai randomisé sur 91 patientes atteintes d'endométriose profonde démontre une réduction plus importante de la douleur dans le groupe traité par pentoxifylline. Toutefois d'autres études concluent à une inefficacité de cette molécule dans la prise en charge de l'endométriose. Ainsi, des preuves supplémentaires d'efficacité et de sécurité doivent être apportées par des études ultérieures. (106)(110)

#### *D.II.9.3. Inhibiteurs des métalloprotéases*

Les métalloprotéases matricielles (MMP) sont impliquées dans la dégradation de la matrice extracellulaire et des étapes-clés de la migration et de l'invasion cellulaire. De fortes concentrations de MMP-9 ont spécifiquement été observées dans le tissu endométriosique, le liquide péritonéal et le sang périphérique des femmes atteintes d'endométriose.

L'expression des MMP était aussi corrélée à la sévérité de la maladie, ce qui en fait des cibles pour le traitement de l'endométriose profonde. Dans ce sens, la **doxycycline**, antibiotique mais également inhibiteur des MMP, a été évaluée sur un modèle murin pour le traitement de l'endométriose. Cette étude conclut à une équivalence entre la doxycycline et les agonistes GnRH pour la réduction du volume des lésions. Aucune étude n'a été conduite chez la femme et cette étape est nécessaire pour confirmer l'efficacité de la doxycycline dans la prise en charge de l'endométriose. (106)(110)

#### *D.II.9.4. Autres molécules*

Le **dichloroacétate** est un médicament utilisé pour le traitement de certains cancers et certains troubles métaboliques rares chez l'enfant. Cette molécule, en plus d'induire l'apoptose, stimule l'activité de l'enzyme pyruvate déshydrogénase diminuant alors la production de lactate. Ce dernier est largement impliqué dans l'invasion cellulaire, l'angiogénèse et la suppression immunitaire, par corollaire dans l'établissement et la survie des lésions de l'endométriose. Une étude anglaise sur 30 patientes atteintes d'endométriose superficielle est en cours pour confirmer ou infirmer l'efficacité du dichloroacétate dans le traitement de l'endométriose, retrouvée en premier lieu sur un modèle murin. L'endométriose profonde étant un critère d'exclusion pour cette étude, d'autres recherches doivent être menées pour spécifier la place du dichloroacétate dans la stratégie de prise en charge de cette forme. (116)

Le **palmitoylethanolamide** (PEA) est un lipide naturellement produit par l'organisme, résultant de la combinaison d'un acide gras largement répandu dans l'alimentation, l'acide palmitique, avec un groupement éthanolamine. Présente dans l'alimentation, c'est l'une des substances naturelles les plus étudiées, ayant fait l'objet de centaines de publications scientifiques, en particulier au sujet de son action anti-inflammatoire et ses capacités à moduler la douleur et la réparation tissulaire. Le PEA a un mécanisme d'action complexe, avec notamment une intervention des récepteurs cannabinoïdes et une cascade d'évènements aboutissant à l'inhibition des signaux de la douleur et des facteurs pro-inflammatoires. De fait, la libération de cytokines IL-1, IL-6, et TNF- $\alpha$  est ralentie par le PEA. Dans le cadre de l'endométriose, plusieurs études sur des femmes démontrent l'efficacité du PEA, avec une baisse significative de l'intensité des douleurs, une amélioration de la qualité de vie physique et psychique. Une étude en particulier, démontre la non infériorité du PEA par rapport au traitement par une COP dans la prise en charge de la douleur dans l'endométriose. Ces résultats semblent statuer de l'efficacité et de l'innocuité du PEA dans la prise en charge de la symptomatologie de l'endométriose. Ainsi, le PEA pourrait constituer une stratégie thérapeutique non hormonale prometteuse pour l'endométriose profonde. Dans ce sens, de futures études cliniques en double aveugle doivent être menées sur de larges échantillons afin d'évaluer plus précisément les bénéfices de ce traitement, la posologie, la sécurité et la place de cette thérapie dans les stratégies de prise en charge de l'endométriose profonde. (117)(118)

La prise en charge médicamenteuse de l'endométriose profonde est complexe et le choix d'une thérapie repose sur une **approche décisionnelle partagée**, entre professionnel et patiente, reposant sur l'analyse de la localisation des lésions, des effets indésirables des thérapies, de l'efficacité individuelle, des préférences de la patiente, et des recommandations des sociétés savantes. Le parcours de soin est souvent composé de plusieurs tentatives thérapeutiques avant de trouver un traitement efficace. Sans recommandation spécifique des sociétés savantes pour l'endométriose profonde, le choix des thérapies est guidé par l'expérience des praticiens. En outre, la prise en charge globale est plus complexe dans le cadre d'une endométriose profonde, par rapport aux autres formes, avec de multiples chirurgies et la nécessité de recours à des thérapies plus lourdes et moins bien tolérées. Actuellement, les femmes atteintes d'endométriose sous-péritonéale, souffrent doublement, compte tenu de leur pathologie chronique fortement invalidante, mais également en raison d'un manque de thérapeutiques spécifiques, efficaces et bien tolérées. Toutefois, de nombreux médicaments sont disponibles avec les thérapies hormonales conventionnelles et plusieurs alternatives peuvent être proposées aux patientes. Aussi, ces thérapies hormonales, et en particulier les nouvelles molécules comme le diénogest, permettent parfois une stabilisation des patientes sur le long terme.

Au total, les patientes atteintes d'endométriose profonde sont plus fréquemment confrontées à une efficacité limitée de l'hormonothérapie traditionnelle. Ajoutées à une tolérance souvent médiocre, ces données incitent les investigateurs à tester des molécules déjà commercialisées et utilisées dans d'autres indications pour trouver une nouvelle thérapie dans l'endométriose profonde. Face à l'efficacité relative des traitements médicamenteux disponibles, les thérapies complémentaires sont essentielles dans la prise en charge des patientes. Ainsi, plus d'une patiente sur deux atteintes d'endométriose sous-péritonéale, a recours aux thérapies alternatives en vue d'améliorer sa qualité de vie.

### D.III. Thérapies complémentaires et phytothérapie

L'endométriose sous-péritonéale est classée parmi les **syndromes douloureux chroniques** ayant un impact négatif sur la qualité de vie. Par ailleurs, les thérapies hormonales conventionnelles peuvent présenter un bénéfice limité ou intermittent dans la gestion de la douleur chronique et de l'inflammation systémique. En outre, les traitements hormonaux ont des effets indésirables pouvant être majeurs et altérant encore davantage la qualité de vie des malades. De fait, une réelle **insatisfaction des patientes existe à l'égard de leurs thérapies**. Dans ce contexte, la recherche d'approches thérapeutiques complémentaires est essentielle pour améliorer le bien-être physique et psychologique des patientes atteintes d'endométriose sous-péritonéale. Bien que les thérapies hormonales représentent la pierre angulaire de la gestion de l'endométriose, le rôle adjuvant d'autres thérapies telles que l'alimentation, la **phytothérapie**, les **compléments alimentaires**, la **kinésithérapie**, l'**ostéopathie** et la **psychothérapie** pourrait représenter des approches très efficaces dans le traitement des symptômes liés à la maladie. Au total, ces thérapies sont indiquées en vue d'améliorer la prise en charge, en association aux thérapies hormonales ou chez les femmes qui ne peuvent pas utiliser l'hormonothérapie.

#### D.III.1. Kinésithérapie

Dans l'intention de **diminuer l'intensité des douleurs chroniques**, la prise en charge kinésithérapique des patientes atteintes d'endométriose sous-péritonéale semble pertinente. En effet, des points de déclenchement musculaires myofasciaux actifs (également appelés points gâchettes) peuvent se développer secondairement à la maladie et ainsi alimenter la douleur chronique malgré l'élimination chirurgicale des lésions endométriales et la mise en place d'une thérapie hormonale. De fait, la kinésithérapie n'a pas pour vocation de traiter les lésions endométriales mais montre plutôt un bénéfice dans la diminution et la gestion des symptômes liés à la maladie. Le **massage à pressions glissées profondes**, les **étirements musculaires**, la **thérapie manuelle**, la **thérapie viscérale** et les **exercices respiratoires** sont autant de techniques permettant la libération myofasciale, la promotion du mouvement physiologique des organes les uns par rapport aux autres, la gestion des adhérences, le soulagement des douleurs liées aux points gâchettes et la diminution des tensions nerveuses et musculaires. Ainsi la kinésithérapie permet d'**approcher les différentes composantes de la douleur chronique** retrouvée dans l'endométriose profonde. Au total, les techniques utilisées par les kinésithérapeutes peuvent être efficaces sur la dyschésie, la dysménorrhée, la dyspareunie, les douleurs pelviennes chroniques, les douleurs neuropathiques et les troubles digestifs. (119)

Aucun consensus n'a été retrouvé dans la littérature sur le nombre des séances ou leurs fréquences, ces paramètres peuvent être laissés à l'appréciation du thérapeute. Ainsi, la formation des professionnels est nécessaire pour assurer la maîtrise et l'emploi des bonnes techniques nécessaires pour une prise en charge efficace. En France, des diplômes

universitaires (DU) sont accessibles afin que les kinésithérapeutes renforcent leurs connaissances relatives à la gestion de l'endométriose et des douleurs pelviennes chroniques.

Finalement, une amélioration non négligeable de la qualité de vie des patientes atteintes d'endométriose profonde semble permise grâce à une prise en charge kinésithérapique. Des études sont nécessaires pour caractériser les techniques efficaces et reconnaître la compétence de la kinésithérapie dans la prise en charge de l'endométriose sous-péritonéale. (119)

### D.III.2. Ostéopathie

L'ostéopathie est une médecine non conventionnelle reposant sur l'idée que des manipulations manuelles du système musculosquelettique et des techniques de relâchement myofascial permettraient d'apporter un soulagement relatif aux troubles fonctionnels et à la sensation douloureuse. Deux études ont étudié les bénéfices de l'ostéopathie dans la prise en charge de patientes atteintes d'endométriose. La première démontre une **amélioration significative des dimensions physiques et psychologiques de la qualité de vie** évaluée chez 15 patientes ayant bénéficié de manœuvres ostéopathiques. L'absence de groupe contrôle ne permet pas de distinguer l'effet thérapeutique des manipulations ostéopathiques, d'un effet lié au contexte holistique de la prise en charge. La seconde étude, plus récente, s'est déroulée en Allemagne, et incluait 14 femmes souffrant de douleurs pelviennes chroniques provoquées par une endométriose. 10 femmes ont signalé une amélioration significative des symptômes grâce à la thérapie de manipulation ostéopathique. Aucune étude n'a inclus spécifiquement des femmes atteintes d'endométriose sous-péritonéale.

La **HAS en 2018 recommande la thérapie ostéopathique pour l'amélioration de la qualité de vie** chez les patientes avec des douleurs liées à l'endométriose. (120)(112)

### D.III.3. Stimulation nerveuse électrique transcutanée (TENS)

Cette technique consiste à envoyer des **impulsions électriques via des électrodes fixées sur la peau**, près de la zone douloureuse ou sur le trajet d'un nerf. La manipulation du dispositif TENS peut être réalisée en cabinet de kinésithérapie ou directement à domicile par les patientes. La TENS soulage la douleur causée par les lésions grâce à une **stimulation antalgique** type gate control (inhibition du signal douloureux) et à la libération d'endorphines. Par ailleurs, la TENS **relance la mobilité tissulaire** grâce à la stimulation musculaire et **active le système nerveux autonome parasympathique** et son action anti-inflammatoire via la stimulation du nerf tibial postérieur. La TENS offre de nombreuses options de traitement en jouant sur la fréquence et l'intensité électrique de stimulation. En outre, le positionnement des électrodes est fonction de la localisation des douleurs mais aussi de leurs typologies. La durée des séances varie entre 30 à 60 minutes, et la fréquence de ces séances est dictée par l'intensité des douleurs. (121)

En 2015, une étude brésilienne a inclus 22 femmes atteintes d'endométriose profonde sous traitement hormonal avec des douleurs pelviennes persistantes et/ou une dyspareunie profonde. L'utilisation du TENS était étudiée pendant 8 semaines. Les résultats désignent une amélioration significative des douleurs pelviennes chroniques, de la dyspareunie profonde et de la qualité de vie grâce à l'utilisation du TENS. (122) Une autre étude en 2020 a comparé 53 femmes associant thérapie hormonale et électrothérapie par TENS, à 48 femmes sous traitement hormonal uniquement. Toutes les patientes étaient atteintes d'endométriose sous-péritonéale, et après 8 semaines de suivi, le soulagement de la douleur pelvienne chronique n'a été observée que dans le groupe sous électrothérapie, une amélioration significativement plus importante a également été constatée dans ce groupe pour la qualité de vie et la dyspareunie. (121)

A la lumière de ces deux essais cliniques, le traitement par électrothérapie avec la TENS apparaît comme une **thérapie efficace dans la stratégie de gestion de la douleur** dans le cadre de l'endométriose profonde. La TENS figure parmi les recommandations d'option de traitement non médicamenteux de la HAS et du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) pour la prise en charge des douleurs pelvi-périnéales dans l'endométriose. Au total, les patientes souffrant de douleurs chroniques doivent être renseignées sur la possibilité d'utilisation d'une thérapie TENS à domicile ou en cabinet de kinésithérapie. (112)(123)

#### D.III.4. Yoga

Le yoga est classé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme une pratique corps-esprit considérée en tant que technique de santé intégrative et complémentaire. En effet, cette pratique combine des exercices physiques, de la méditation et des exercices de respiration qui renforcent les muscles, assouplissent les articulations, soulagent le stress et l'anxiété. Plusieurs études ont associé la pratique du yoga avec l'amélioration des symptômes de nombreuses maladies comme la migraine, les lombalgies chroniques et la sclérose en plaque. Dans ce sens, une étude récente s'est intéressée à l'impact de la pratique régulière de yoga sur les douleurs chroniques des patientes atteintes d'endométriose. Cet essai randomisé incluait 28 patientes bénéficiant d'un programme de deux séances de 90 minutes de yoga hebdomadaires durant 8 semaines et un groupe témoin composé de 12 patientes sans pratique de yoga. La pratique du yoga était significativement associée à une **réduction des niveaux de douleurs pelviennes chroniques et une amélioration de la qualité de vie**.

Les résultats de cette étude ont appuyé les **recommandations de la HAS en 2018**, affirmant alors que la pratique du yoga a démontré une amélioration de la qualité de vie chez des patientes ayant des douleurs chroniques liées à l'endométriose. Les praticiens en contact avec des patientes atteintes d'endométriose profonde doivent encourager les patientes à la pratique du yoga en vue d'améliorer leur symptomatologie douloureuse. (124)(112)

### D.III.5. Alimentation et diététique

Les interventions nutritionnelles peuvent avoir une place importante dans le parcours de soin des patientes atteintes d'endométriose sous-péritonéale. En effet, le rôle de la nutrition dans l'endométriose est suggéré par l'influence de l'alimentation sur l'activité oestrogénique ainsi que sur les processus inflammatoires et oxydatifs. La recherche sur la relation entre nutrition et soulagement des symptômes de l'endométriose est loin d'être complète. Toutefois, un certain nombre d'études soulignent le rôle important que peut revêtir l'alimentation dans la prise en charge de l'endométriose, notamment pour l'endométriose digestive.

Premièrement, la consommation de **viande rouge** est associée à une composante **inflammatoire** et la réduction de sa consommation est corrélée à une baisse des marqueurs de l'inflammation. En outre, la consommation régulière de viande rouge favorise l'expression de marqueurs pro-inflammatoires, impliqués dans la pathogenèse et la progression de l'endométriose. Une étude italienne a rapporté une augmentation des chances de développer une endométriose associée à un apport plus élevé de bœuf, d'autres viandes rouges et de jambon, confirmant le lien entre endométriose et consommation de viande rouge. (120)(125)

En 2012, une autre étude italienne a étudié l'effet du **régime sans gluten** chez 295 patientes atteintes d'endométriose avec des symptômes digestifs modérés à sévères. Après 12 mois de suivi, les symptômes douloureux et digestifs ainsi que les scores de qualité de vie étaient statistiquement améliorés. (120)(125)(126)

Par ailleurs, en 2017, une étude a démontré le bénéfice d'un **régime pauvre en glucides à chaînes courtes** (oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides et polyols fermentables) aussi appelés **FODMAP**, chez 59 femmes atteintes d'endométriose digestive. En effet, les FODMAP sont mal absorbés et peuvent être responsables de douleurs abdominales, ballonnements et troubles de la motilité intestinale. Après 4 semaines de suivi, 75% des patientes ont reconnu une amélioration de plus de 50% des symptômes de leur maladie.

Une autre étude réalisée en 2012 affirme le rôle du **régime méditerranéen** sur les douleurs associées à l'endométriose. Le régime méditerranéen a des effets antioxydants et anti-inflammatoires bien connus et recommandés dans d'autres pathologies. De fait, 68 femmes ont adhéré à un régime méditerranéen c'est-à-dire un régime nutritionnel spécifique comprenant des légumes frais, des fruits, de la viande blanche, des poissons gras, des aliments riches en magnésium et des huiles végétales extra-vierges. Au cours de l'intervention, les participantes ont été invitées à éviter les boissons sucrées, la viande rouge, les bonbons et les graisses animales. Un soulagement significatif de la douleur générale, de la dysménorrhée, de la dyspareunie et de la dyschésie ainsi qu'une amélioration de l'état général a été trouvé.

Quatre études ont examiné le rôle d'une **supplémentation en apport d'aliments antioxydants** reposant notamment sur : les graisses insaturées avec les **oméga 3** et **oméga 6** ; les **vitamines A, C et E** ; le **magnésium** et le **zinc**. Une réduction significative des symptômes liés à

l'endométriose a été observée dans deux de ces études. Les deux autres études montraient une baisse des marqueurs du stress oxydatif et de l'inflammation dans la sang et le liquide péritonéal des patientes.

Au total, en 2022 une revue systématique des études traitant de l'effet des interventions alimentaires sur les symptômes de l'endométriose permet de formuler des recommandations générales relatives à l'alimentation dans le cadre de cette pathologie. Le tableau suivant présente les recommandations relatives à l'alimentation dans l'endométriose sous-péritonéale. (120)(125)(126)

Réduction des apports	Augmentation des apports
La <b>viande rouge</b> (bœuf, porc, agneau et veau)	Les <b>fruits et légumes riches en vitamine A</b> : carotte, patate douce, persil, laitue, légumes verts en général
Le <b>gluten</b> : aliments à base de blé, orge, seigle ou épeautre (pain, viennoiseries, pâtisseries, pâtes alimentaires, panure, bière...)	Les <b>fruits et légumes riches en vitamine C</b> : cerise, acérola, cassis, persil, kiwi, choux et orange
L' <b>alcool</b> car irritant et pro-inflammatoire	Les <b>fruits et légumes en vitamine E</b> : avocat, kiwi, choux, épinard, asperge, brocolis
Le <b>café</b> car irritant et pro-inflammatoire	Les <b>aliments riches en magnésium</b> : banane, chocolat noir, certaines eaux minérales
Les <b>produits à base de lait entier</b> (crème fraîche, beurre...) car riches en graisses saturées	Les <b>légumineuses</b> car riches en fibres, magnésium et zinc : soja, colza, lentille, haricot, pois chiche
Les <b>sucres raffinés</b> et les <b>FODMAP</b> (viennoiseries, pâte à tartiner, produits industriels sucrés...)	Les <b>oléagineux en général</b> riches en oméga-3, oméga-6 et vitamine E, et magnésium : noisettes, noix, amandes
L' <b>huile de palme</b> et l' <b>huile de tournesol</b>	Les <b>poisson gras</b> riches en oméga-3 et 6 et anti-inflammatoires : sardine, saumon, hareng et maquereau
Les <b>aliments hautement transformés</b> comme les conserves et tous les produits industriels	Les <b>huiles de lin</b> , de <b>sésame</b> et d' <b>arachide</b> , riches en oméga-3 et oméga-6
La <b>friture</b> car riche en graisses saturées	Les <b>huiles végétales extra-vierges</b> à base d'olive et colza, riches en anti-inflammatoires, vitamine E et oméga-3
Les <b>fromages gras</b> (cheddar, brie, gorgonzola ou emmental...) riches en graisses saturées	Les herbes et épices avec le <b>gingembre</b> , <b>curcuma</b> , <b>curry</b> , <b>paprika</b> et <b>romarin</b> aux propriétés anti-inflammatoires

En tenant compte de l'absence de risques ou d'effets secondaires, même après l'observance à long terme de ces régimes alimentaires, et des autres avantages généraux possibles pour la santé, les cliniciens peuvent suggérer ce type d'intervention alimentaire aux patientes atteintes d'endométriose. A la lumière des essais publiés et des connaissances acquises sur le rôle de l'alimentation dans d'autres pathologies inflammatoires, les professionnels de santé peuvent recommander un régime alimentaire se basant sur une **diminution des apports en aliments pro-inflammatoires** et une **augmentation des apports en aliments anti-oxydants et anti-inflammatoires**. Plus précisément, les femmes atteintes d'endométriose profonde, peuvent accéder à une amélioration de leurs symptômes, d'une part en **diminuant l'apport en viande rouge, charcuterie, sucre, café, alcool, graisses saturées, et gluten**. D'autre part, en **augmentant les apports en poissons gras, huiles végétales extra-vierges, légumineuses, oléagineux**, ainsi que les **fruits et légumes** en général. Lorsque la symptomatologie principale était représentée par des problèmes digestifs les régimes sans gluten ou réduisant les FODMAP ont prouvé leur efficacité. (120)(125)(126)

Au total, même si les recherches sur le lien entre alimentation et endométriose en sont à leurs balbutiements et que des études ultérieures sont nécessaires, des lignes directrices se dégagent. Les recommandations dans le cadre d'une endométriose profonde, et en particulier en présence d'atteintes digestives, vont dans le sens d'un **régime anti-inflammatoire, proche du régime méditerranéen**. (120)(125)(126)

#### D.III.6. Compléments alimentaires et phytothérapie

Un nombre croissant d'études se concentrent sur les agents d'origine végétale en tant qu'option de traitement naturel et complémentaire pour l'endométriose. Plusieurs composés bioactifs extraits des plantes ont démontré leur efficacité dans le cadre de l'endométriose avec notamment : la **curcumine**, le **resvératrol**, les **ginsénosides**, l'acide **rosmarinique**, les **cannabinoïdes** et le **gallate d'épigallocatechine**. A ce jour, les plantes représentent une alternative prometteuse pour parvenir à une meilleure efficacité de prise en charge et une réduction des effets indésirables des traitements conventionnels.

Le **resvératrol** est un polyphénol naturel synthétisé par plusieurs plantes, notamment les **raisins**, les **noix**, les **baies** et le **soja**. Cet actif est connu pour ses effets **antiprolifératifs**, **antioxydants**, **anti-inflammatoires** et **anti-angiogéniques**. En effet, les études démontrent une diminution des taux circulants d'IL-1, IL-8, TNF- $\alpha$ , COX2 et VEGF, en lien avec un traitement par resvératrol. En outre, cette molécule inhibe également la production d'espèces réactives d'oxygène par les monocytes, les macrophages et les lymphocytes. Elle affecte également négativement le processus de prolifération cellulaire promu par le NF- $\kappa$ B. De fait, le resvératrol est largement considéré comme un agent naturel innovant dans le traitement alternatif et complémentaire des pathologies inflammatoires et prolifératives. (127)(128)(129)

Ainsi, plusieurs études sur des modèles murins ont montré une réduction significative du volume des lésions d'endométriose avec une suppression de la prolifération cellulaire et de l'angiogenèse, grâce à un traitement par resvératrol. A la lumière de ces essais réalisés sur des modèles animaux, le resvératrol apparaît comme un puissant inhibiteur de l'inflammation et de l'angiogenèse associées à l'endométriose, et l'intérêt pour cette molécule est grandissant. Dans ce sens, quelques études ont étudié le potentiel thérapeutique du resvératrol, en complément des contraceptifs oraux, chez des femmes atteintes d'endométriose. En effet, la plupart des études cliniques supposaient la capacité du resvératrol à potentialiser les actions des contraceptifs oraux dans le traitement de l'endométriose grâce à son action hypo-œstrogénique. Une première étude en 2012 a été menée sur 12 patientes atteintes d'endométriose et sans soulagement satisfaisant de la douleur avec les contraceptifs oraux combinés. Après 2 mois de suivi, l'ajout de 30 mg de resvératrol a entraîné une réduction significative des scores de douleur et 82 % des patientes signalaient une résolution complète de la dysménorrhée et de la douleur pelvienne. Une seconde étude de la même équipe en 2012, a également signalé un bénéfice clinique du resvératrol. En effet, cette étude évaluait le potentiel du resvératrol pour réguler l'expression de la COX-2 et de l'aromatase sur 16 patientes suivant un traitement par des contraceptifs oraux seuls, par rapport à 26 patientes traitées par une combinaison de contraceptifs oraux et de resvératrol. Les résultats ont montré que la thérapie combinée réduisait avec succès l'expression de l'aromatase et de la COX-2 par rapport à l'hormonothérapie seule. (127)(128)(129)

Même si des études complémentaires sont nécessaires pour encadrer son utilisation, le resvératrol apparaît comme un **traitement complémentaire efficace dans la prise en charge de l'endométriose**. Aucune étude n'a été spécifiquement menée sur des patientes atteintes d'endométriose profonde. Toutefois, la forme sous-péritonéale de l'endométriose confronte, davantage que les autres formes, les patientes à une efficacité limitée des contraceptifs oraux. Dans ce contexte, l'association au resvératrol se présente comme une alternative particulièrement intéressante pour **potentialiser l'efficacité des thérapies hormonales** chez les patientes insuffisamment soulagées par les traitements conventionnels. (127)(128)(129)

La **curcumine** est un polyphénol extrait des rhizomes de *Curcuma longa* dont elle est le pigment principal. Cette molécule a de nombreuses propriétés pharmacologiques largement démontrées, avec notamment des effets **antioxydants, antimitotiques, anti-inflammatoires** et **anti-angiogéniques**. En outre, plusieurs études *in vitro* ont démontré que la curcumine réduisait considérablement l'expression de la COX-2, la production de TNF- $\alpha$ , IL-8 et IL-6 mais également l'activité de la MMP-9, l'expression du VEGF, les taux d'œstrogène, la prolifération cellulaire et au total la taille des implants endométriosiques. Ces résultats permettent d'affirmer que la curcumine est un puissant inhibiteur de la libération des cytokines et des facteurs pro-inflammatoires et pro-angiogéniques. (127)(128)(129)

Deux études sur des modèles de murins ont confirmé l'intérêt de cette molécule dans la prise en charge de l'endométriose. En effet, l'administration de curcumine était associée à une diminution dose-dépendante du volume des tissus endométriosiques. Par ailleurs, trois autres études ont affirmé, grâce à des modèles murins, l'action au niveau moléculaire de la

curcumine, avec des réductions significatives des taux de MMP, de VEGF, d'œstrogène, des marqueurs angiogéniques, inflammatoires et du stress oxydatif, dans le cadre de l'endométriose. (127)(128)(129)

Dans un contexte où plusieurs études chez l'Homme ont démontré l'efficacité du curcuma pour le traitement de maladies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde ou les colites inflammatoires, l'efficacité et la sécurité d'un traitement par curcumine dans le cadre de l'endométriose, sont en cours d'évaluation dans l'étude ENDOFLEX. Basée à Vienne, cette étude vise à étudier les résultats d'un traitement par deux capsules contenant 42 mg de curcumine deux fois par jour pendant une durée de 4 mois, chez des femmes atteintes d'endométriose. Les résultats de cette étude randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo, permettront de clarifier le rôle de la curcumine dans la prise en charge de l'endométriose.

En résumé, la curcumine cible de multiples mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans la pathogenèse de l'endométriose, tels que l'inflammation, l'invasion et l'angiogenèse. Ces propriétés suggèrent un potentiel important de l'utilisation de la curcumine comme traitement complémentaire dans la gestion de l'endométriose. Aucune étude sur la femme ne permet à ce jour d'affirmer sa place dans la prise en charge des patientes souffrant d'une endométriose profonde. (127)(128)(129)

Le **gallate d'épigallocatechine (EGCG)** est un flavonoïde abondant dans le **thé vert**, connu pour être un puissant **antioxydant**, **anti-angiogénique** et **anti-inflammatoire**. Souvent étudié dans le cadre du cancer, plusieurs études ont analysé son intérêt dans l'endométriose. De fait, des études sur modèles animaux ont démontré, après utilisation d'EGCG, une réduction significative de l'angiogenèse, de l'expression de VEGF, de la croissance des lésions d'endométriose et de la progression de la fibrose. Toutes les études *in vitro* et *in vivo* vont dans le sens d'un intérêt d'un traitement par EGCG dans le cadre de l'endométriose avec une diminution de la prolifération, de la migration et de l'invasion des cellules d'endométriose. Une étude chinoise recrute actuellement pour un essai clinique randomisé sur 185 patientes atteintes d'endométriose. Le traitement se fera par 400 mg d'EGCG deux fois par jour ou un traitement par placebo sur une période de 3 mois.

L'EGCG apparaît comme un traitement complémentaire naturel prometteur dans la prise en charge de l'endométriose. Toutefois, sa sécurité et son efficacité doivent être démontrées par des essais cliniques réalisés sur la femme. (127)(128)(129)

Les **ginsénosides** retrouvés dans le gingembre, la **naringérine** présentes dans les agrumes et l'**acide rosmarinique** dans le romarin et la sauge, ont tous des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et anti-angiogéniques avec des effets prometteurs démontrés *in vivo* sur des modèles animaux dans le cadre de l'endométriose. Des études futures doivent être réalisées pour affirmer leur efficacité dans la gestion de l'endométriose. (127)(128)(129)

En 2023, une étude sur des rats affirme que le **cannabidiol (CBD)** pourrait être utile dans la prise en charge des patientes atteintes d'endométriose. En effet, les résultats retrouvent une réduction significative de la surface des implants endométriosiques, des marqueurs de

l'inflammation et du stress oxydatif, après administration répétée de CBD. En raison de ses effets **anti-inflammatoires, antioxydants** et **anti-angiogéniques**, le CBD pourrait être un agent thérapeutique complémentaire dans la prise en charge de l'endométriose. Des études ultérieures doivent être réalisées sur les femmes atteintes d'endométriose profonde afin de confirmer cette efficacité présumée sur les modèles murins. (130)

La ***Matricaria chamomilla*** ou camomille sauvage est utilisée empiriquement pour la prise en charge des dysménorrhées grâce à ses propriétés **analgésiques, antispasmodiques** et **anti-inflammatoires**. De fait, l'utilisation de cette plante est traditionnellement recommandée, en complément des thérapies conventionnelles, pour la prise en charge des dysménorrhées retrouvées dans l'endométriose. Aucune étude à ce jour n'a étudié l'utilisation de la camomille dans la prise en charge de l'endométriose.

L'**achillée millefeuille**, le **gattilier** et l'**actée à grappes noires**, traditionnellement utilisés dans les syndromes prémenstruels et les dysménorrhées, n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques dans le cadre de l'endométriose. (127)(128)(129)

Les études précliniques et cliniques indiquent que les actifs naturels dérivés de plantes représentent des candidats prometteurs pour le développement de nouvelles stratégies de traitements complémentaires dans la prise en charge de l'endométriose profonde. La pharmacocinétique et la pharmacodynamique nécessitent d'être abordées dans de futures études, et les interactions entre les plantes et les médicaments devront également être étudiées plus précisément lorsque composés naturels et pharmacothérapies conventionnelles sont combinés. La plupart des actifs font face à un manque d'étude affirmant leur efficacité chez la femme et des études sont nécessaires pour encadrer leur utilisation. Au total, seul le resvératrol a prouvé son efficacité sur les femmes atteintes d'endométriose. La curcumine et l'EGCG sont en cours d'évaluation sur les patientes, après avoir démontré un intérêt dans l'endométriose sur des modèles animaux. L'utilisation des autres actifs naturels, dans le cadre de l'endométriose, reposent uniquement sur des données précliniques ou une utilisation empirique. En résumé, les actifs naturels sont étudiés en vue d'améliorer la qualité de vie des patientes et d'assurer une prise en charge plus complète, en combinaison avec les traitements hormonaux, lorsque ces derniers s'avèrent être insuffisamment efficaces. A ce jour, le resvératrol, la curcumine et l'EGCG sont les actifs les plus étudiés dans le cadre de l'endométriose. De fait, ils peuvent être recommandés, en tant que thérapie complémentaire, pour les patientes atteintes d'endométriose profonde.

#### D.III.7. Psychothérapie et thérapie cognitivo-comportementale

L'endométriose sous-péritonéale, en tant que pathologie chronique, nécessite un **accompagnement psychologique** des patientes. En effet, l'acceptation de la chronicité et de l'absence de traitement curatif est un cheminement personnel complexe qui doit être

accompagné par des professionnels compétents. Au-delà de la chronicité, c'est une pathologie douloureuse, et la **douleur chronique est un facteur reconnu de souffrance psychologique**. L'incertitude diagnostique et la menace d'infertilité sont autant de facteurs supplémentaires ayant un impact négatif sur la santé mentale. Plusieurs études ont démontré que les femmes souffrant d'endométriose étaient plus à risque de développer des **troubles anxieux et dépressifs**. De fait, un nombre croissant d'études quantitatives et qualitatives ont montré que l'endométriose pouvait avoir un impact négatif sur la santé psychologique et la qualité de vie dans tous ses domaines. Malgré ces preuves, les recherches examinant l'efficacité des interventions psychologiques chez les patientes atteintes d'endométriose sont encore rares. Aucune recherche spécifique à l'endométriose sous-péritonéale n'a été conduite, ni aucune étude comparant cette forme d'endométriose aux types de la maladie.

A la vue de ce mauvais pronostic psychologique associé aux symptômes de l'endométriose, il apparaît urgent d'intégrer des approches de psychothérapie et de thérapies corps-esprits (acupuncture, méditation, sophrologie) afin de prévenir le déclin de la santé mentale et de la qualité de vie. Le suivi psychologique des patientes permettrait d'aborder l'impact au quotidien de la maladie et les facteurs de dégradation de la qualité de vie en lien avec les répercussions socio-professionnelles, intimes et sportives, mais aussi avec la fatigue chronique, la charge mentale de la gestion des rendez-vous médicaux et de l'autogestion (alimentation, prise de médicaments...) et surtout la gestion de la douleur au quotidien. Par ailleurs, une relation semble indéniable entre détresse psychologique, douleur et inflammation. Ainsi, un stress élevé est susceptible d'entraîner un trouble neuroendocrinien contribuant à la fois à la progression de la maladie, à l'augmentation de la douleur et de la détresse psychologique. Prendre en charge les souffrances psychologiques liées à la maladie, pourrait au-delà d'améliorer la santé mentale, aboutir à une réduction physiologique de la douleur.

Les études à ce sujet en sont à leurs balbutiements, toutefois une revue systématique a examiné les preuves d'interventions psychologiques et de thérapies corps-esprits pour améliorer la douleur, la détresse psychologique, le sommeil et la fatigue dans le cadre de l'endométriose. Les résultats de 9 études ont rapporté à 89% : une diminution de la douleur chronique, une amélioration de la qualité de vie et une chute des symptômes anxieux et dépressifs. Malgré ces résultats encourageants, aucune conclusion définitive n'a pu être tirée de par le manque de puissance des essais et de la difficulté de contrôler en placebo.

Au total, la **psychothérapie et les thérapies corps-esprits semblent très prometteuses pour prendre en charge la santé mentale et les douleurs chroniques** des femmes atteintes d'endométriose sous-péritonéales. Toutefois, la présente revue systématique met en évidence la nécessité de développer des études plus structurées avec des méthodes claires et reproductibles pour parvenir à un protocole d'intervention psychologique pour les patientes atteintes d'endométriose. Aucune étude n'a comparé l'efficacité des différentes psychothérapies ou des thérapies corps-esprits entre elles dans la prise en charge de l'endométriose. A ce jour, aucune étude n'a spécifiquement abordé la santé mentale dans l'endométriose sous-péritonéale, mais il semble évident, à la vue de la symptomatologie plus

agressive de cette forme, que les patientes ont un besoin avéré de soins d'accompagnements psychologiques. (120)(131)(132)

Les thérapies complémentaires doivent être intégrées aux stratégies de prise en charge de l'endométriose sous-péritonéale en vue d'améliorer la qualité de vie des patientes. Les malades doivent être conseillées par différents professionnels formés à leur pathologie et dont les expertises se complètent pour prendre en charge tous les versants de cette maladie polymorphique. Le pharmacien officinal s'intègre dans cette prise en charge globale des patientes et fait partie intégrante du parcours de soin.

#### D.IV. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge pluridisciplinaire

L'endométriose sous-péritonéale, en tant que pathologique polymorphique, chronique, inflammatoire et douloureuse, nécessite une **prise en charge pluridisciplinaire**. La HAS, après accord d'experts, recommande l'intervention de gynécologues, de médecins algologues, de sexologues, de psychologues, de gastro-entérologues, de neurologues, de kinésithérapeutes, de nutritionnistes et de pharmaciens, dans le parcours de soin d'une patiente atteinte d'endométriose profonde. Une réelle nécessité de **prise en charge globale** se confirme, avec des stratégies médicales, chirurgicales et complémentaires coordonnées. Chaque professionnel de santé est important et apporte son expertise sur un domaine complémentaire aux autres.

Le pharmacien en tant qu'**expert du médicament** et professionnel de santé facilement accessible, représente un **acteur de proximité** important dans la prise en charge des patientes atteintes d'endométriose sous-péritonéale. Il a un devoir de formation concernant cette forme d'endométriose afin d'être compétent dans les informations délivrées, la sensibilisation et l'orientation des patientes. Cette partie a pour but de sensibiliser sur l'importance du pharmacien officinal dans le parcours de soin d'une femme atteinte d'endométriose profonde. De fait, le pharmacien assure le lien entre tous les professionnels puisqu'à chaque nouvelle prescription la patiente retourne à la pharmacie. En dehors des prescriptions, la pharmacie est aussi le premier lieu où se rendent les patientes symptomatiques et le pharmacien doit être en mesure de les conseiller et de les orienter.

Dans un contexte où les patientes sont relativement soulagées par les thérapies conventionnelles, l'**encadrement de l'automédication et de l'autogestion** sont des missions essentielles pour le pharmacien. Par ailleurs, les thérapies hormonales exposent à une tolérance médiocre et le pharmacien revêt un rôle important dans la **gestion et la surveillance de effets indésirables** de ces traitements.(133)(134)(135)(136)(137)

#### D.IV.1. Dépistage et diagnostic

Le pharmacien n'a aucunement un rôle de diagnostic dans le cadre de l'endométriose profonde, néanmoins il peut participer activement à la **lutte contre le retard de diagnostic**. En effet, il doit être en mesure d'identifier des symptômes d'alerte comme : la venue régulière d'une patiente signalant des algies invalidantes au moment des règles, des troubles digestifs à allure cyclique, des douleurs dans l'épaule droite aux moments des menstruations ou des signes de dyschésie cataméniale. Tout symptôme avec un rythme d'expression cataménial doit alerter le pharmacien. Pour exemple, un signe d'alerte souvent évoqué est la venue régulière d'une patiente en demande d'AINS d'accès libre dans le cadre de dysménorrhées. Le pharmacien doit **délivrer des messages clefs pour sensibiliser les femmes** : des douleurs importantes au moment des règles ne sont pas anodines et doivent entraîner une consultation ; l'endométriose peut s'exprimer avec des symptômes inattendus comme des troubles digestifs, des douleurs dans l'épaule, des douleurs dans la jambe ou des problèmes urinaires ou respiratoires. Toutes ces informations permettent de sensibiliser les femmes à cette maladie, et de les rendre potentiellement actrices dans leurs démarches diagnostiques. Le pharmacien, s'il reconnaît des symptômes caractéristiques de l'endométriose profonde, doit **inciter la patiente à consulter**. (133)(134)(135)(137)

L'**application LUNA®** peut être conseillée par le pharmacien. Cet outil propose un « test de bien-être menstruel » gratuit, en fonction des résultats obtenus par la patiente, l'application suggère ou non de réaliser un test plus complet : le LunaEndoScore. Ce second test est un dispositif médical certifié CE, permettant le calcul d'un **score de risque en vue de déterminer la probabilité que l'utilisatrice soit atteinte d'endométriose**. L'utilisatrice doit déboursier 3 euros pour accéder au LunaEndoScore. Les questions posées sont classées en trois parties : les douleurs, la qualité de vie et la sexualité. La sensibilité du test est estimée à 84% et la spécificité à 94%. Cette application ne constitue pas un outil de diagnostic mais plutôt un moyen de prise de conscience et un déclencheur de consultation. (138)

Cette thèse a démontré le manque de formation des professionnels pour le diagnostic d'endométriose sous-péritonéale. De fait, cette pathologie nécessite une longue courbe d'apprentissage et tous les praticiens ne sont pas armés pour la diagnostiquer. Dans ce contexte, le pharmacien peut **orienter vers un réseau de professionnels compétents** avec les **centres experts**, dès le début de leur parcours ou après une période d'errance médicale. Par ailleurs, les associations **EndoFrance®**, **Endomind®** et **Info-Endométriose®**, en plus de communiquer des informations importantes relatives à l'endométriose, proposent des répertoires de centres experts, de radiologues et de gynécologues spécialisés dans l'endométriose au sein des différentes régions françaises. Le pharmacien peut donc inviter les patientes à se référer aux pages internet de ces associations. (133)(134)(135)(137)

## D.IV.2. Conseils associés à la délivrance des traitements sur prescription

Le pharmacien doit insister sur l'importance d'une **bonne observance** en vue d'obtenir un effet thérapeutique optimal, et peut ainsi réfléchir avec la patiente à la mise en place de solutions ou d'horaires facilitant la prise régulière du traitement. D'autres part, le pharmacien veille à la **bonne compréhension des schémas posologiques**, parfois complexes, et apporte des explications claires si besoin. En outre, les patientes doivent être informées des différentes alternatives thérapeutiques dont elles disposent et le pharmacien bénéficie d'une place privilégiée pour dispenser ces informations.

Pour finir, toutes les thérapeutiques utilisées dans le cadre de l'endométriose doivent être associées à des **conseils au moment de la délivrance** afin d'assurer une prise en charge médicamenteuse sécurisée et optimale.

### *D.IV.2.1. Les AINS*

Les praticiens prescrivent les AINS aux patientes atteintes d'endométriose sous-péritonéale souffrant de douleurs aiguës ou chroniques. Ces patientes se présentent alors au comptoir avec des prescriptions d'AINS, fréquemment renouvelables et avec des posologies en « si besoin ». De fait, la patiente autogère sa consommation d'AINS en fonction de la récurrence des crises et de leur intensité. Le pharmacien a un rôle important dans l'encadrement de l'utilisation des anti-inflammatoires et délivre des conseils nécessaires au bon usage de ces molécules :

- prise **au cours d'un repas** ou avec une collation, en vue de réduire les effets indésirables gastriques,
- si apparition de gastrite, de reflux ou d'acidité gastrique, possible délivrance d'un inhibiteur des pompes à protons comme l'**oméprazole** ou d'un topique gastrique comme l'**alginate de sodium**, disponibles sans ordonnance,
- rappel concernant la durée de **5 jours maximum de traitement**,
- proposition de **thérapies naturelles** dans l'intention d'alterner avec les AINS et ainsi de réduire leur consommation,
- **pas d'automédication avec d'autres anti-inflammatoires** possibles de façon concomitante, ibuprofène et aspirine notamment,
- rappel des posologies et modalités de prises relatives à chaque molécules.

Par ailleurs, les **interventions pharmaceutiques** peuvent s'exercer à ce niveau avec pour exemple le Kétoprofène, souvent prescrit en forme libération prolongée (LP), galénique non adaptée au soulagement immédiat d'une crise douloureuse. En effet, son délai d'action varie de 30 min à 3h et cette molécule est davantage adaptée dans la gestion de la douleur sur de longues périodes comme pour une journée de travail par exemple. Si la patiente souhaite une molécule à action rapide pour ses crises, un contact avec le prescripteur est possible pour un

switch vers sa forme en libération immédiate comme le Ketum Gé® ou Profenid®.  
(106)(134)(135)(137)(139)

#### *D.IV.2.2. Les contraceptifs oestroprogestatifs*

Prescrits en continu ou en schéma cyclique, le pharmacien veille à la bonne compréhension du schéma de prise des COP, fréquente source d'erreur chez les femmes. Une autre sollicitation fréquente de l'équipe officinale concerne le rappel de la **conduite à tenir en cas d'oubli ou de vomissements** :

- si l'oubli date de moins de 12 heures : prise immédiate du comprimé oublié et poursuite du traitement à l'heure habituelle pour le comprimé suivant,
- si l'oubli date de plus de 12 heures : prise immédiate du comprimé oublié et poursuite du traitement à l'heure habituelle pour le comprimé suivant. En cas de rapport sexuel dans les 7 jours suivants l'oubli, l'utilisation d'une seconde contraception non hormonale est nécessaire.
- une contraception d'urgence sera délivrée si : un rapport sexuel a eu lieu dans les 5 jours précédents l'oubli de plus de 12h, ou dans les 7 jours suivant l'oubli de plus de 12h sans contraception supplémentaire associée.

D'autre part, le pharmacien se doit de **rappeler les risques thrombo-emboliques** inhérents à la prise des COP et les signes précoces de phlébites et d'embolies pulmonaires doivent être connues des patientes. L'intérêt du port de bas de contention dans le cadre de la prévention des événements thrombo-emboliques doit être rappelé et la délivrance peut s'effectuer avec ou sans ordonnance. Une connaissance des principales contre-indications est finalement nécessaire pour assurer une délivrance sécurisée des COP, et le pharmacien vérifie alors que la patiente ne présente pas d'antécédents personnels ou familiaux au premier degré d'événements thrombo-emboliques, d'hypertension artérielle non contrôlée, de migraine avec aura ou de dyslipidémies non contrôlées. (104)(105)(106)(134)(135)(137)

#### *D.IV.2.3. Les contraceptifs microprogestatifs et traitement par diénogest*

Concernant la conduite à tenir à cas d'oubli, pour les pilules **microprogestatives** à base de désogestrel le délai limite est de 12h et pour celles à base de drospirénone de 24h.

Par ailleurs, le pharmacien doit veiller à la bonne **compréhension des perturbations du cycle** probables avec les pilules microprogestatives. En effet, l'aménorrhée est fréquente et souhaitée dans un contexte d'endométriose profonde, mais c'est également une source d'interrogations importantes pour les patientes. Le pharmacien doit être disponible pour renseigner les patientes et lutter contre les idées reçues, notamment l'association très fréquente de l'aménorrhée à une baisse de la fertilité ou à un effet toxique en lien avec la « rétention » du tissu menstruel non éliminé du corps. Rassurer les patientes et leur apporter des explications claires sur leur traitement assure une meilleure adhésion et une observance plus rigoureuse aux thérapies.

D'autres troubles du cycle sont rencontrés avec les progestatifs, comme le *spotting*, le pharmacien doit expliquer de quoi il s'agit (règles peu abondantes, de couleur foncée et de texture épaisse) et expliquer que c'est un effet attendu en début de traitement. Toutefois, des troubles du cycles invalidants, *spottings* et ménorragies notamment, ne doivent pas se présenter au-delà des 6 premiers mois d'instauration du traitement, et le pharmacien doit vérifier à l'occasion des renouvellements de délivrance, l'absence d'inconfort de ce type. La patiente doit être informée et orientée vers un gynécologue si des troubles du cycles invalidants sont présents après 6 mois de traitements par microprogestatifs. (104)(105)(106)(134)(135)(137)

A propos du **diénogest**, c'est une molécule plus sensible à l'oubli et le pharmacien doit informer les patientes qu'un **oubli de plus de 3 heures expose à une efficacité moindre** du traitement et une couverture contraceptive non assurée. Par ailleurs, le diénogest expose aux mêmes troubles du cycle que les microprogestatifs et les patientes doivent recevoir des informations relatives à cet effet indésirable. En outre, cette molécule est responsable de **plusieurs effets indésirables non négligeables** et le pharmacien doit, en plus d'**informer** la patiente, **être vigilant** et **'orienter** si besoin. Il devra également proposer des solutions officinales ou apporter des conseils adaptés pour **améliorer la tolérance** du traitement. Ce point est développé dans la partie « Gestion des effets indésirables relatifs aux traitements ». En rapport avec un effet de classe supposé, le risque méningiome n'a pas pu être écarté pour le diénogest et le pharmacien a un rôle de **pharmacovigilance** primordial en surveillant la survenue de symptômes éventuels de **méningiome** chez ces patientes : maux de tête, troubles de la vision, de la parole, de l'équilibre, de la mémoire, faiblesse dans les bras, perte de l'équilibre et vertiges. Sans être alarmiste ou trop inquiétant, le pharmacien doit informer les malades de l'existence de ce risque. La régression spontanée du méningiome à l'arrêt du traitement, dans la grande majorité des cas, est en plus d'être rassurant, un bon argument pour encourager la détection précoce. (104)(105)(106)(134)(135)(137)

#### *D.IV.2.4. Les traitements pas macroprogestatifs*

Les patientes doivent être informées que l'automédication est à proscrire sans l'avis d'un pharmacien ou d'un médecin, car les **risques d'interactions médicamenteuses sont réels** avec les inducteurs enzymatiques et l'ulipristal dans la contraception d'urgence par exemple. Le pharmacien doit **veiller à la bonne utilisation des médicaments accessibles sans ordonnance** avec notamment le millepertuis, diminuant significativement l'efficacité des macroprogestatifs.

Le pharmacien revêt un rôle particulièrement important de **pharmacovigilance** dans le cadre d'un traitement par macroprogestatifs. Pour commencer, il doit vérifier, à chaque délivrance, la signature du document attestant l'information du patient relative aux risques de **méningiome**. Cette vérification permet également de créer un temps ouvert à la discussion autour de l'apparition éventuelle de symptômes de méningiome. Par ailleurs, les macroprogestatifs exposent à une **toxicité hépatique** non négligeable et en cas de survenue :

d'ictère, de démangeaisons intenses ou d'urines foncées, le pharmacien doit faire interrompre le traitement à la patiente et l'orienter en urgence. La prise de macroprogestatifs expose à un **risque augmenté d'événements thrombo-emboliques** et la patiente doit être informée et apprendre à reconnaître les signes précoces d'embolie et de phlébite. Le traitement doit également être interrompu immédiatement en cas d'augmentation significative de la pression artérielle ou de la survenue de trouble oculaire brutale comme une diplopie et une baisse de la vision. L'accompagnement, par le pharmacien, des patientes souffrant d'effets indésirables en rapport avec leur thérapie par macroprogestatifs est abordée dans la partie « Gestion des effets indésirables relatifs aux traitements ». (106)(109)(134)(135)(137)

#### *D.IV.2.5. Les traitements par agonistes de la GnRH*

La délivrance d'agonistes de la GnRH étant largement moins représentée en pratique, elle sera moins détaillée dans cette partie. Les spécialités les plus fréquemment délivrées sont les formes injectables. Le traitement devra être instauré durant la période des cinq premiers jours du cycle. Le pharmacien doit rappeler qu'une exacerbation transitoire des symptômes de l'endométriose est probable durant les quinze premiers jours de traitement. Au-delà, les saignements sont considérés comme anormaux et doivent toujours faire rechercher une lésion organique associée. Le pharmacien devra également s'assurer que la patiente utilise une contraception mécanique lors du premier mois de traitement car la castration chimique n'est pas encore efficace. (106)(134)(135)(137)

#### D.IV.3. Gestion des effets indésirables relatifs aux traitements

Les traitements utilisés dans le cadre de l'endométriose sous-péritonéale exposent les patientes à des effets indésirables plus ou moins sévères. La survenue de ces effets indésirables et le manque de solutions proposées pour soulager constituent un réel frein pour l'observance optimale des thérapies et certaines patientes décident d'arrêter leur traitement. La gestion des effets indésirables et la proposition de solutions pour amoindrir leur impact sur la vie quotidienne, permettent d'affirmer l'adhésion des patientes aux traitements, de renforcer l'observance et d'améliorer la qualité de vie de ces femmes.

Le pharmacien endosse un rôle important concernant l'information délivrée aux patientes à propos des **effets indésirables attendus** mais aussi des **effets indésirables qui doivent alerter** et être signalés au pharmacien ou au médecin. Voici une liste des effets indésirables fréquemment rencontrés avec les traitements indiqués dans l'endométriose profonde, et les solutions possiblement proposées par le corps officinal pour gérer ces événements au quotidien :

- **L'acné** : conseil autour de la dermocosmétique avec des gels nettoyants, sérums et crèmes anti-acné spécifiques. Ainsi, la mise en place d'une **routine de soin complète anti-imperfection** a prouvé son efficacité dans la prise en charge de l'acné. Les actifs les plus documentés dans la prise en charge de l'acné ont des propriétés

séborégulatrices, exfoliantes ou antibactériennes et sont notamment représentés par l'**acide salicylique**, le **niacinamide** et l'**acide glycolique**. Par ailleurs, un traitement à base de zinc peut également être proposé avec **Rubozinc®** ou **Effizinc®** à la posologie de 2 gélules de 15 mg par jour. Ces deux spécialités bénéficient d'une AMM dans l'acné inflammatoire de sévérité mineure et moyenne et sont accessibles sans ordonnance.

- **La sécheresse vaginale** : conseil pour l'utilisation de gels intimes ou d'ovules non hormonaux à base d'**acide hyaluronique**. De fait, l'acide hyaluronique permet de restaurer, réparer, maintenir la souplesse, la lubrification et l'hydratation de la muqueuse vulvo-vaginale. Dans le cadre de sécheresses vaginales, le pharmacien peut recommander l'utilisation de **Mucogyne®** crème 2 à 3 fois par semaine en interne ou 1 à 2 fois par jour en externe jusqu'à régression des symptômes ou la forme ovule 2 à 3 fois par semaine pendant 5 semaines. En cas de picotements, la gel intime **Taïdo®** peut aussi être recommandé. Ces deux spécialités peuvent être utilisées comme lubrifiant pour les rapports sexuels.
- **La sécheresse cutanée** : conseils relatifs aux émoullients sous forme de crèmes, baumes et laits hydratants en fonction de la sévérité de la sécheresse. Des huiles ou crèmes de douches adaptées doivent aussi être proposées.
- **La perte de densité minérale osseuse** : informer les patientes lorsqu'elles prennent un médicament qui expose à un risque de perte de densité osseuse et proposer des solutions préventives. De fait, des **supplémentations en calcium et en vitamine D** sont fortement recommandées et peuvent être conseillées par le pharmacien car ces médicaments sont accessibles sans ordonnance. Pour exemple, voici quelques spécialités disponibles : **Cacit vitamine D3® 500 mg/ 1000 UI** un comprimé par jour ; **Calcidose vitamine D3® 500 mg/800 UI** un sachet par jour ; **Orocal vitamine D3® 500 mg/1000 UI** un comprimé par jour. Il est nécessaire d'informer d'une possibilité de remboursement en présence d'une prescription médicale. L'intérêt d'une activité physique régulière adaptée pour l'augmentation de la masse osseuse doit être rappelé et le pharmacien peut conseiller certaines pratiques sportives.
- **Le stress, l'anxiété et les humeurs dépressives** : sensibiliser sur l'origine médicamenteuse possible de ces affections, les thérapies cognitivo-comportementales accessibles et la nécessité de remise en question de la poursuite du traitement. D'un autre côté, quand les symptômes demeurent acceptables un soutien par phytothérapie et compléments alimentaires est possible avec des molécules adaptogènes comme dans le **safran** et les plantes **rhodiola** et **éleuthérocoque**, ou plutôt anxiolytiques comme l'**aubépine**, la **mélisse**, la **passiflore** ou la **valériane**. Le pharmacien conseille des mélanges de plantes ou des spécialités de phytothérapie en fonction des symptômes déclarés, à titre d'exemple voici quelques références : **Melioran®**, **Phytostandard rhodiola safran®**, **Ergyrelax®**, **Arkorelax stress**

**control**<sup>®</sup>, **Safralite**<sup>®</sup>. Certains compléments alimentaires intègrent la **tyrosine**, précurseur de la dopamine, et le **tryptophane**, précurseur de la sérotonine, comme **Arkorelax Moral+**<sup>®</sup> et **Ergystress**<sup>®</sup>. Le millepertuis est une plante largement utilisée pour ses vertus anxiolytiques, mais elle ne doit pas être conseillée dans l'endométriose car elle est également responsable de l'altération de l'efficacité de nombreux traitements retrouvés dans cette pathologie. Par ailleurs, le pharmacien rappelle les outils de gestion de l'anxiété avec les exercices de respiration, la pratique du yoga, l'activité physique régulière, la réduction des excitants comme le café, le tabac ou l'alcool et une bonne hygiène de sommeil. La santé mentale étant un sujet important dans l'endométriose profonde, le pharmacien doit avoir un rôle d'écoute, de conseil et de sensibilisation aux thérapies existantes. L'origine iatrogénique de la survenue de symptômes dépressifs ou anxieux majeurs doit être questionnée et remettre en question la thérapie en cours.

- **Céphalées** : conseil de bandeaux glacées, délivrance de spécialités agissant rapidement avec association du paracétamol et de la caféine (Dalféine<sup>®</sup>) ou de l'ibuprofène et de la caféine (Ipraféine<sup>®</sup>), d'huiles essentielles comme la menthe poivrée, la camomille romaine et la lavande aspic. Une fréquence trop importante des céphalées ou la survenue de migraines importantes doit entraîner une remise en question de la thérapie en cours et la patiente doit être alertée sur l'origine iatrogénique éventuelle.
- **Insomnie** : premièrement la distinction entre difficultés d'endormissement et réveils nocturnes est indispensable pour un conseil adapté. Dans le cadre de difficultés d'endormissement, le recours à des spécialités associant mélatonine et plantes somnifères est largement recommandé. Pour une problématique de réveils nocturnes les techniques de galénique à libération prolongée sont préférables.
- **Vertiges** : conseil du Tanganil<sup>®</sup>, indiqué dans la crise vertigineuse à la posologie de 3 à 4 comprimés par jour maximum.
- **Œdème, rétention d'eau et risque augmenté d'évènements thrombo-emboliques** : explication du mécanisme de formation des caillots, et délivrance de conseil pour limiter la stase veineuse : élévation des jambes en fin de journée, jet d'eau froide en fin de douche, massage des jambes, activités physiques régulières et limitation des positions prolongées assises ou debout. Le pharmacien peut également délivrer des **compléments alimentaires veinotoniques** pour lutter contre l'insuffisance veineuse comme le **Daflon**<sup>®</sup>, **Ginkor fort**<sup>®</sup> ou des spécialités à base de plantes comme le **marronnier d'inde**, le **fragon épineux**, la **vigne rouge**, le **ginkgo** ou le **cassis**. Les **plantes drainantes** diminuant les œdèmes sont représentées par le **frêne**, le **bouleau**, le **thé vert**, le **fucus**, le **pissenlit**, la **reine des prés** et l'**ortie**. Le pharmacien conseille les spécialités de phytothérapies et les mélanges de plantes adaptées. Par ailleurs, la **contention veineuse** est un puissant outil de prévention et contribue à une meilleure

circulation veineuse. Les bas, collants et chaussettes de contention peuvent être conseillés par le pharmacien pour les longs trajets, les personnes travaillant debout ou en position assise prolongée et pour les patientes ayant déjà des signes d'insuffisance veineuse. Des conseils sont délivrés sur les modalités de port, le lavage, les différentes matières et modèles disponibles. La contention est accessible sans ordonnance mais cette dernière donne accès au remboursement de 8 paires par an.

Au total, le pharmacien peut représenter un **soutien quotidien face aux effets indésirables des traitements chroniques**. Les solutions mises en place permettent une meilleure adhérence au traitement et une amélioration considérable de la qualité de vie des patientes. En outre, le pharmacien a un rôle primordial dans la **surveillance et la sensibilisation** par rapport aux **effets indésirables graves ou intolérables**, nécessitant l'arrêt du traitement ou à minima une réévaluation. Grâce aux informations délivrées, les patientes peuvent devenir actrices de leur prise en charge et posséder les clefs nécessaires à la prise de décisions éclairées sur leurs traitements. (133)(134)(135)(137)

#### D.IV.4. Conseils généraux relatifs à l'endométriose sous-péritonéale et rôle du pharmacien dans l'encadrement des thérapies complémentaires

L'endométriose digestive expose les patientes à de nombreux **troubles digestifs** : diarrhées, ballonnements, constipation et douleurs abdominales. Le pharmacien accompagne au quotidien et dispense de nombreux conseils relatifs à l'utilisation de **probiotiques**, de spécialités de **phytothérapie** et de **médications sans ordonnance**. Le **Météoxane**®, le **Meteospamyl**®, la **Trimébutine** conseil 100 mg et le **Spasfon**® sont par exemple des spécialités permettant de réduire considérablement les spasmes abdominaux et accessibles sans ordonnance. Les anti-diarrhéiques, comme le racécadotril et le lopéramide, ou les médicaments contre la constipation, comme le macrogol et le lactulose, sont également délivrés et conseillés par le pharmacien. Des solutions naturelles sont efficaces et conseillées dans le traitement de la constipation chronique comme le. Pour finir, les probiotiques sont particulièrement intéressants à conseiller puisque les pistes d'altération des microbiotes intestinales et utérins semblent prometteuses, et des dysbioses ont déjà été documentées.

Par ailleurs, la **gestion de la douleur chronique** est un problème majeur dans l'endométriose sous-péritonéale. Encore une fois, le pharmacien dispose d'une place privilégiée dans le parcours de soin puisque les femmes douloureuses reviennent fréquemment au comptoir pour des conseils ou la délivrance d'ordonnance.

Le pharmacien peut ainsi renseigner sur l'existence des **dispositifs TENS** comme le TENS ECO2® ou l'UROSTIM 2®, disponibles à la location à la pharmacie et remboursés par la sécurité sociale en présence d'une prescription par un médecin algologue ou exerçant dans un centre anti-douleur. Ces dispositifs peuvent également être achetés directement à la pharmacie et le

pharmacien doit expliquer les modalités d'utilisation, la disposition des électrodes en fonction de la localisation des douleurs, les différents programmes existants et la durée des séances. De nouveaux dispositifs antalgiques utilisant l'électrothérapie, comme Urgogyn® du laboratoire Urgo, sont également disponibles à l'achat. Matériel médical sans fil, discret et facilement transportable, il peut être utilisé au travail ou en déplacement, avec une autonomie de 4 heures. (133)(134)(135)(137)

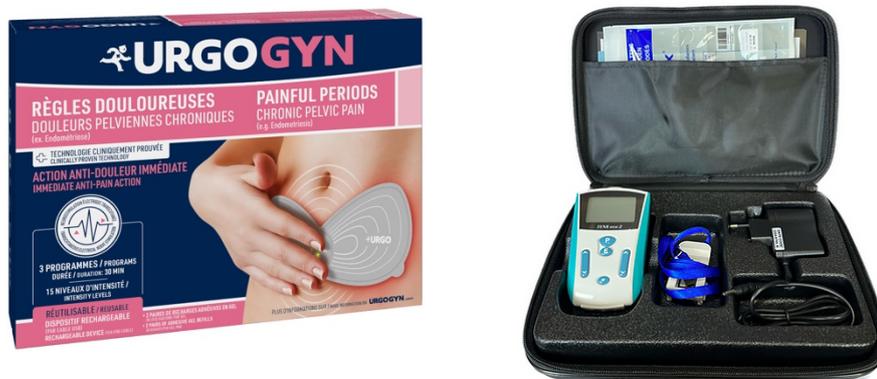


Figure 18 : photos à gauche du dispositif Urgogyn® et à droite du TENS ECO2®

Toujours en vue d'une meilleure gestion des douleurs au quotidien, des **patch autochauffants** peuvent être conseillés. En effet, l'application de chaleur topique a démontré son efficacité dans la prise en charge des douleurs pelviennes et des dysménorrhées. La diffusion de chaleur en continu sur 8 à 12 heures constitue par exemple une solution pour affronter les journées de travail.

D'autre part, le pharmacien a un rôle d'**information** et de **sensibilisation** sur l'efficacité de l'**ostéopathie** et de la **kinésithérapie** dans la prise en charge des douleurs chroniques. La pratique de **yoga** doit également être encouragée et argumentée grâce à une explication des résultats positifs de la pratique régulière, obtenus dans le cadre d'essais cliniques, sur les douleurs chroniques liées à l'endométriose. (112)(119)(120)(121)(124)(133)(134)(135)(137)

La **nutrition** a largement été documentée comme un levier d'action important dans la prise en charge de l'endométriose profonde. Ainsi, le pharmacien peut délivrer des conseils et des explications relatifs aux **alimentations anti-inflammatoire et méditerranéenne**. De fait, les aliments à éviter sont renseignés avec par exemple la viande rouge, les graisses saturées et les sucres, ainsi que les aliments à favoriser comme le poisson gras, les légumineuses, les huiles végétales extra-vierges et le curcuma. Les mécanismes inflammatoires et hormonaux peuvent être abordés avec la patiente afin qu'elle comprenne l'intérêt d'une intervention nutritionnelle. Le pharmacien peut mettre à disposition des dépliants explicatifs du rôle de la nutrition dans l'endométriose et des tableaux récapitulatifs des aliments à favoriser ou éviter. Le recours à des consultations avec des nutritionnistes, diététiciens ou pharmaciens spécialisés en nutrition doit être encouragé. (120)(125)(126)

Le pharmacien a finalement un rôle central dans le conseil relatif aux **compléments alimentaires, à la phytothérapie et à l'aromathérapie**. L'automédication doit être encadrée par le pharmacien, véritable allié dans l'utilisation des thérapies complémentaires. Le tableau ci-après reprend les molécules ayant démontré un bénéfice dans la prise en charge de l'endométriose profonde et quelques spécialités pharmaceutiques dans lesquelles elles sont retrouvées. Le pharmacien conseille et encadre le recours à ces différentes spécialités et formulations de phytothérapie. (127)(128)(129)(133)(134)(135)(137)

Molécules	Spécialités et posologies
Resvératrol	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Révalgic®</b>, 2 gélules apportent 40 mg de resvératrol, la dose d'attaque correspond à 2 gélules matin et soir pendant 10 jours, et la dose d'entretien à 1 gélule matin et soir pendant 1 mois.</li> <li>• <b>Resvératrol Granions®</b>, 1 gélule de 200 mg de resvératrol par jour pendant 3 mois.</li> </ul>
Curcumine	<p>Beaucoup de spécialités disponibles avec par exemple :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Curcuma Granions®</b> dose de 200 mg de curcumine pour deux gélules, posologie recommandée de 1 à 2 gélules en une prise le matin, cure de 1 mois.</li> <li>• <b>Phytostandart Curcuma®</b> Pileje, deux gélules par jour correspondant à 246 mg de curcuma, cure d'une durée maximale de 20 jours.</li> <li>• <b>Arkogélules Curcuma®</b> Arkopharma, avec 103 mg de curcumine par gélule, posologie : deux gélules en une prise par jour au moment du repas, cure de 1 mois.</li> </ul>
Resvératrol et curcumine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Generactive Resveratrol+®</b> Pileje, 1 gélule par jour pendant 3 mois, chaque gélule contient 25 mg de resvératrol et 50 mg de curcumine.</li> </ul>
ECGC	<p>Retrouvé dans les compléments alimentaires à base de polyphénols issus du thé vert, avec par exemple :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Polyphénols de Thé vert Nutrixeal®</b> avec 4% de ECGC, chaque gélule contient 500 mg d'extrait aqueux de thé vert, posologie recommandée : 1 à 3 gélules par jour pendant un repas, cure de 1 à 3 mois.</li> </ul>
PEA et achillée millefeuille + souches de probiotiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Féminabiane Endo'calm®</b> Pileje, 2 comprimés et 1 gélule par jour en une prise avant un repas, chaque comprimé contient 150 mg de PEA, cure de 1 mois recommandée.</li> </ul>

<b>PEA et curcumine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dol-actifs®</b> Aragan, 1 à 4 gélules par jour, pour 4 gélules : 600 mg PEA et 381 mg de curcuma, traitement court des crises douloureuses.</li> </ul>
<b>PEA et resvératrol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Endométix®</b>, 2 gélules apportent 300 mg de PEA et 68 mg de resvératrol, posologie recommandée de 1 à 2 gélules par jour pendant 1 mois.</li> </ul>

Les plantes et les complémentaires exposent à des effets indésirables, interactions médicamenteuses et contre-indication, sur lesquelles veillent le pharmacien. (127)(128)(129)(133)(134)(135)(137)

Pour conclure, le pharmacien a un rôle primordial dans la **gestion des effets indésirables** des thérapies hormonales, les **conseils associés à la prise des médicaments** et **l'encadrement des thérapies complémentaires**. Par ailleurs, c'est un acteur permettant de lutter contre le retard de diagnostic et d'améliorer les connaissances de la population sur l'endométriose sous-péritonéale. De fait, ces précieux conseils concourent à une amélioration de la qualité de vie des patientes, une surveillance des effets indésirables et une optimisation de l'observance des thérapies. A la lumière de ces multiples bénéfices pour les patientes, la proposition d'un **entretien pharmaceutique**, à l'image de ceux menés pour les anticoagulants oraux directs ou les thérapies anti-cancéreuses, semble largement justifiée dans le cadre de l'endométriose sous-péritonéale. Cet entretien pharmaceutique permettrait de formaliser un temps officinal entre la patiente et son pharmacien en vue de réduire la iatrogénie médicamenteuse et d'optimiser l'automédication et la conciliation médicamenteuse. **L'éducation thérapeutique** menée par le pharmacien a déjà démontré son importance dans la prise en charge des pathologies chroniques. En effet, les patients acquièrent des compétences sur leur pathologie et leurs thérapies, permettant de gérer au mieux leur vie mais surtout de lutter contre la toxicité des médicaments et de favoriser le bon usage des thérapies. Au total, la proposition d'un entretien thérapeutique officinal, dans le cadre l'endométriose sous-péritonéale, semble être une solution pour améliorer la prise en charge et la qualité de vie des patientes.

## CONCLUSION

Cette thèse explore la complexité de l'endométriose sous-péritonéale en révélant les avancées scientifiques significatives, tout en soulignant la persistance de défis majeurs de santé publique. La mise en lumière du caractère énigmatique de la physiopathologie, du retard de diagnostic et des limites des approches thérapeutiques, permet une mise en exergue des enjeux relatifs à la santé féminine.

Longtemps ignorée, l'endométriose bénéficie d'une couverture médiatique grandissante aboutissant à une levée progressive des tabous et à une reconnaissance de la maladie. Le grand public et les professionnels de santé sont aujourd'hui davantage sensibilisés aux douleurs et à l'infertilité émanant de cette pathologie. Malheureusement les symptômes de l'endométriose sous-péritonéale demeurent encore largement méconnus. La communication autour du caractère invasif de cette forme et de ces multiples tableaux cliniques est primordiale pour faire connaître cette forme clinique sévère. L'endométriose sous-péritonéale, loin de représenter une entité uniquement gynécologique, est considérée comme une pathologie chronique inflammatoire, aux impacts systémiques, responsable d'une altération considérable de tous les domaines de la qualité de vie.

Le polymorphisme de la sémiologie détaillé dans cette thèse met en avant l'importance de la formation des professionnels de santé dans le cadre de l'endométriose sous-péritonéale. En effet, le diagnostic de cette pathologie nécessite une longue courbe d'apprentissage pour les praticiens, encore trop peu armés pour lutter contre le retard de diagnostic. Aussi, les efforts concertés de plusieurs centres de recherche s'unissent autour d'un même but : lutter contre l'errance médicale en découvrant les mécanismes pathogéniques nécessaires au développement d'outils de diagnostic précoce non invasif.

Les limites des traitements hormonaux ont clairement été établies dans cette thèse et révèlent l'urgence de la progression vers des thérapies mieux tolérées, plus spécifiques et surtout plus efficaces. L'identification des processus pathologiques immuno-inflammatoires et hormonaux, offre de nouvelles perspectives pour les cibles thérapeutiques de demain. Toutefois, des zones d'ombres persistent autour de la pathogénèse, notamment sur les facteurs infectieux, génétiques et environnementaux, soulignant l'importance de la poursuite des recherches.

Les approches pluridisciplinaires et la coordination de l'offre de soin sont nécessaires pour prendre en charge les différentes expressions de cette pathologie polymorphique. Les parcours de soin de ces patientes étant complexes, avec des interventions chirurgicales répétées et de multiples tentatives thérapeutiques, l'organisation de l'offre de soin doit être réfléchi en conséquence. A ce jour, les patientes, en plus de souffrir d'une pathologie invalidante, subissent l'impact du retard de diagnostic, du manque de maîtrise des différentes alternatives thérapeutiques et du défaut de proposition de thérapies complémentaires,

pourtant efficaces. Un effort commun de tous les acteurs de santé doit être déployé en vue de se former à cette pathologie et ainsi d'améliorer la prise en charge, l'accompagnement et la qualité de vie de ces femmes. Dans ce contexte, le pharmacien s'inscrit comme un acteur essentiel, exerçant son rôle à travers le conseil quotidien aux femmes, la surveillance et la gestion des effets indésirables des thérapies, mais aussi le dépistage, la sensibilisation et l'orientation vers des spécialistes.

Au total, les perspectives de recherche dans le cadre de l'endométriose sous-péritonéales sont multiples et nécessairement tournées vers la précision de la physiopathologie, l'amélioration des délais et des techniques de diagnostic, une classification reconnue à l'international, et le développement de nouvelles thérapeutiques mieux tolérées et plus efficaces. Cette thèse souligne l'urgence et l'importance de poursuivre les investigations sur l'endométriose sous-péritonéale, en promouvant une synergie entre les professionnels de santé, les chercheurs et les patientes, pour améliorer significativement la qualité de vie et les résultats de santé.

## Références bibliographiques :

1. Boudghène F. IRM du pelvis de l'homme et de la femme [Internet]. Paris: Springer Paris; 2014 [cité 3 août 2023]. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-2-8178-0428-6>
2. Netter FH, CO JS&. Atlas d'anatomie humaine. Elsevier Health Sciences; 2019. 666 p.
3. Soins-Infirmiers.com [Internet]. [cité 26 juill 2023]. Anatomie de l'appareil reproducteur féminin - Cours IFSI - Etudiant infirmier. Disponible sur: <https://www.soins-infirmiers.com/ifs/ue-2.2-cycles-de-la-vie-et-grandes-fonctions/anatomie-de-l-appareil-reproducteur-feminin>
4. Dr Kelig Vergriete, gynécologue obstétricien - Anatomie de l'appareil génital féminin - Cours d'Anatomie 3<sup>ème</sup> année de Médecine - Faculté Médecine de Toulouse - 24.01.2023.
5. Les-Ligaments-larges.pdf [Internet]. [cité 3 août 2023]. Disponible sur: <http://anatomie-fmpm.uca.ma/wp-content/uploads/2020/07/Les-Ligaments-larges.pdf>
6. Kamina Pierre - Anatomie clinique Tome 4.pdf [Internet]. [cité 26 juill 2023]. Disponible sur: <https://ia600700.us.archive.org/1/items/KaminaPierreAnatomieCliniqueTome4/Kamina%20Pierre%20-%20Anatomie%20clinique%20Tome%204.pdf>
7. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction [Internet]. sept 2005 [cité 3 août 2023];34(5):513. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0368231505828674>
8. Gynécologie pour le praticien. Jacques Lansac, Pierre Lecomte, Henri Marret - 8<sup>ème</sup> édition, Paris- Masson Elsevier 2012, (p 40-52). In.
9. Merviel P, Cabry R, Brzakowski M, Dupond S, Boulard V, Lourdel E, et al. Cycle menstruel. EMC - Gynécologie [Internet]. janv 2011 [cité 7 août 2023];6(1):1-17. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0246106411430838>
10. Méthodes d'exploration de la fonction ovarienne - Endocrinologie - Nutrition, 2022-01-01, Volume 33, Issue 1, 1-12, © 2021 Elsevier Masson - Grouthier, V.; Leban, M.; Bachelot, A. [Internet]. [cité 7 août 2023]. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/emc/51-s2.0-S1155194121842225>
11. Salvador Z. inviTRA. 2018 [cité 9 août 2023]. Quelles sont les phases du cycle menstruel chez la femme? Disponible sur: <https://www.invitra.fr/phases-du-cycle-menstruel/>
12. Robin G, Jonard S. Physiologie et méthodes d'exploration du cycle menstruel. In 2012. p. 63-79.
13. Letombe B, Catteau-Jonard S, ROBIN G. Endocrinologie en gynécologie et obstétrique. Elsevier Health Sciences; 2019. 359 p.
14. Ducornet B, Abiven G, Raffin-Sanson ML. Contrôle hypothalamique des sécrétions hormonales antéhypophysaires. EMC - Endocrinologie - Nutrition [Internet]. janv 2005 [cité 30 août 2023];2(4):1-15. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1155194105388913>
15. Professeur Leandri. Axe hypothalamo-hypophyso-gonadique - Module Reproduction - Cours de 3<sup>ème</sup> année de Médecine, Faculté de médecine de Toulouse. 2023.
16. Hanukoglu I. Steroidogenic enzymes: Structure, function, and role in regulation of steroid hormone biosynthesis. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology [Internet]. 1 déc 1992 [cité 11 janv 2024];43(8):779-804. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0960076092903075>
17. Thèse pharmacie - Endométriose et rôles du pharmacien d'officine dans le parcours de soins d'une patiente à profil endométriosique - 18.12.2013 - Florence Gallard - Université de Limoges - p 23.

18. Bergeron C. Histologie et physiologie de l'endomètre normal. EMC - Gynécologie [Internet]. janv 2006 [cité 22 août 2023];1(3):1-8. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0246106406431376>
19. Pr. DE PINIEUX. Cours Histologie de l'utérus - Histologie Chapitre 8 - Université de Tours - Module UE2 Cellule et Tissus - 2022 [Internet]. [cité 24 août 2023]. Disponible sur: <https://www.studocu.com/fr/document/universite-de-tours/paces-ue2-cellule-et-tissus/cours-8-histologie-de-luterus/23937794>
20. Rihaoui S, Bessueille E, Anahory T, Reyftmann L, Dechaud H, Hamamah S. Menstruations normales. EMC - Gynécologie [Internet]. janv 2007 [cité 24 août 2023];2(1):1-9. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0246106407430845>
21. Philippe Deruelle, Olivier Graesslin, Claire Bonneau, Cyril Huissoud, Geoffroy Robin, Raffaëlle Fauvet. Collège national de Gynécologie - Obstétrique / 5ème édition © 2021, Elsevier Masson SAS - chapitre 12 item 41 « L'endométriose ». In p. 137-47.
22. Reflexions\_sur\_lendometriose\_en\_france.pdf [Internet]. [cité 7 sept 2023]. Disponible sur: [https://www.endomind.eu/wp-content/uploads/2019/02/Reflexions\\_sur\\_lendometriose\\_en\\_france.pdf](https://www.endomind.eu/wp-content/uploads/2019/02/Reflexions_sur_lendometriose_en_france.pdf)
23. Ferrier C, Chabaud A, Bazot M, Daraï E, Bendifallah S. L'endométriose en médecine générale<sup>o</sup>: le point en 2019.
24. Borghese B, Santulli P, Marcellin L, Chapron C. Définition, description, formes anatomo-cliniques, pathogenèse et histoire naturelle de l'endométriose, RPC Endométriose CNGOF-HAS. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie [Internet]. mars 2018 [cité 7 sept 2023];46(3):156-67. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468718918300497>
25. Sauvanet, E.; Petit, E.; Mephon, A.; Endométriose génitale et extragénitale - AKOS (Traité de médecine), 2018-04-01, Volume 21, Issue 3, 1-8, Copyright © 2018 Elsevier Masson SAS [Internet]. [cité 5 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/emc/51-s2.0-S1634693918637482>
26. Gallard F, Comby F, Desmoulière A. L'endométriose ou les endométrioses ? Actualités Pharmaceutiques [Internet]. sept 2014 [cité 5 sept 2023];53(538):16-9. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0515370014002584>
27. IFEM Endo [Internet]. [cité 7 sept 2023]. Les types d'endométriose • IFEM Endo. Disponible sur: <https://www.institutendometriose.com/lendometriose/les-types-dendometriose/>
28. Fritel X. Les formes anatomo-cliniques de l'endométriose. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction [Internet]. avr 2007 [cité 7 sept 2023];36(2):113-8. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0368231506000202>
29. Paillocher N, Paris L, BouSSION F, Cotici V, Croué A, Anglade E, et al. Endométrioses ovariens. EMC - Gynécologie [Internet]. janv 2006 [cité 7 sept 2023];1(4):1-8. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0246106406443759>
30. Borghese B, Santulli P, Marcellin L, Chapron C. Définition, description, formes anatomo-cliniques, pathogenèse et histoire naturelle de l'endométriose, RPC Endométriose CNGOF-HAS. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie [Internet]. mars 2018 [cité 5 sept 2023];46(3):156-67. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468718918300497>
31. Collinet P, Fritel X, Revel-Delhom C, Ballester M, Bolze PA, Borghese B, et al. Prise en charge de l'endométriose : recommandations pour la pratique clinique CNGOF-HAS (texte court). Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie [Internet]. 1 mars 2018 [cité 17 oct 2023];46(3):144-55. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S246871891830059X>
32. Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. Curr Obstet Gynecol Rep [Internet]. mars 2017 [cité 7 sept 2023];6(1):34-41.

- Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5737931/>
33. La revue du praticien - Vol 14 - Avril 2014 - Endométriose - Pages 545 à 550 - Emile Darai - Marc Bazot - Marcos Ballester - Jérémie Belghiti - [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: [https://www.chem-sante.fr/elearning/parcours\\_35/biblio\\_1/rdp\\_endometriose\\_2014\\_4\\_545.pdf](https://www.chem-sante.fr/elearning/parcours_35/biblio_1/rdp_endometriose_2014_4_545.pdf)
  34. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Tahlak M, Keckstein J, Wattiez A, et al. The epidemiology of endometriosis is poorly known as the pathophysiology and diagnosis are unclear. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. mars 2021;71:14-26.
  35. Dumont, A.; Collinet, P.; Merlot, B.; Abergel, A.; Rubod, C.; Robin, G.; Physiopathologie de l'endométriose - Gynécologie, 2018-04-01, Volume 33, Issue 2, 1-12, Copyright © 2017 Elsevier Masson SAS [Internet]. [cité 5 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/emc/51-s2.0-S0246106417650709#51-s2.0-S0246106417650709-gr1>
  36. FMC-HGE [Internet]. 2013 [cité 10 janv 2024]. Comment faire le diagnostic d'une endométriose rectosigmoïdienne ? Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/comment-faire-le-diagnostic-dune-endometriose-rectosigmoidienne/>
  37. Velemir L, Krief M, Matsuzaki S, Rabischong B, Jardon K, Botchorishvili R, et al. Physiopathologie de l'endométriose. *EMC - Gynécologie* [Internet]. janv 2008 [cité 20 sept 2023];3(3):1-16. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0246106408446364>
  38. Dastur AE, Tank PD. John A Sampson and the origins of Endometriosis. *J Obstet Gynaecol India* [Internet]. août 2010 [cité 20 sept 2023];60(4):299-300. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3394535/>
  39. Sourial S, Tempest N, Hapangama DK. Theories on the Pathogenesis of Endometriosis. *Int J Reprod Med* [Internet]. 2014 [cité 20 sept 2023];2014:179515. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4334056/>
  40. Chen LH, Lo WC, Huang HY, Wu HM. A Lifelong Impact on Endometriosis: Pathophysiology and Pharmacological Treatment. *Int J Mol Sci* [Internet]. 19 avr 2023 [cité 11 sept 2023];24(8):7503. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10139092/>
  41. Salgado S. inviTRA. 2018 [cité 14 oct 2023]. Quelles sont les causes possibles de l'endométriose? Disponible sur: <https://www.invitra.fr/causes-endometriose/>
  42. Signorile PG, Baldi F, Bussani R, D'Armiento M, De Falco M, Baldi A. Ectopic endometrium in human foetuses is a common event and sustains the theory of müllerianosis in the pathogenesis of endometriosis, a disease that predisposes to cancer. *J Exp Clin Cancer Res* [Internet]. 9 avr 2009 [cité 5 sept 2023];28(1):49. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2671494/>
  43. Ogawa K, Khan KN, Kuroboshi H, Koshiha A, Shimura K, Tajiri T, et al. Is neonatal uterine bleeding responsible for early-onset endometriosis? *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 19 juin 2023 [cité 14 oct 2023];21:56. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10278367/>
  44. Tosti C, Pinzauti S, Santulli P, Chapron C, Petraglia F. Pathogenetic Mechanisms of Deep Infiltrating Endometriosis. *Reprod Sci* [Internet]. sept 2015 [cité 8 nov 2023];22(9):1053-9. Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1177/1933719115592713>
  45. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Donnez J. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment. *Fertility and Sterility* [Internet]. 1 sept 2012 [cité 16 nov 2023];98(3):564-71. Disponible sur: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(12\)01797-9/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(12)01797-9/fulltext)
  46. Centre Lyonnais de Chirurgie Digestive [Internet]. 2019 [cité 10 déc 2023]. Endométriose digestive. Disponible sur: <https://www.chirurgien-digestif.com/endometriose-digestive>

47. Zhang Y, Xiao X, Xu F, Lin Q, Xu J, Du B. Evaluation of Uterosacral Ligament Involvement in Deep Endometriosis by Transvaginal Ultrasonography. *Front Pharmacol* [Internet]. 11 avr 2019 [cité 10 déc 2023];10:374. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6470285/>
48. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* [Internet]. sept 2005 [cité 10 déc 2023];34(5):513. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0368231505828674>
49. Chapron C, Fauconnier A, Vieira M, Barakat H, Dousset B, Pansini V, et al. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification. *Human Reproduction* [Internet]. 1 janv 2003 [cité 31 oct 2023];18(1):157-61. Disponible sur: <https://academic.oup.com/humrep/article-lookup/doi/10.1093/humrep/deg009>
50. Yong PJ, Bedaiwy MA, Alotaibi F, Anglesio MS. Pathogenesis of bowel endometriosis. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* [Internet]. mars 2021 [cité 8 nov 2023];71:2-13. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521693420300869>
51. Gauci, P.-A., MD; Lesca, J., MD; Vanbiervliet, G., MD, PhD; Benizri, E., MD, PhD; Blanquart, J., MD; Chassang, M., MD; Delotte, J., MD, PhD; Endométrie colorectale : diagnostic et traitements, certitudes et interrogations - *Gastroentérologie*, 2022-10-01, Volume 39, Issue 4, 1-7, Copyright © 2022 Elsevier Masson SAS [Internet]. [cité 5 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/emc/51-s2.0-S1155196822779655>
52. IFEM Endo [Internet]. [cité 9 déc 2023]. Chirurgie de l'endométriose digestive • IFEM Endo. Disponible sur: <https://www.institutendometriose.com/chirurgie-de-lendometriose/chirurgie-digestive/>
53. Bolze PA, Paparel P, Golfier F. Localisations urinaires de l'endométriose. Résultats et modalités techniques de la prise en charge chirurgicale. *RPC Endométriose CNGOF-HAS. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* [Internet]. 1 mars 2018 [cité 9 déc 2023];46(3):301-8. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468718918300485>
54. Acker O, Robert Y, Carpentier F, Vinatier D, Cosson M. Endométriose vésicale ou urétérale, symptomatique : à propos de 8 cas et revue de la littérature. *Annales de Chirurgie* [Internet]. 1 févr 2003 [cité 9 déc 2023];128(1):34-9. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000339440200010X>
55. Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S, Candiani M, Somigliana E, Viganò P, Vercellini P. Bladder Endometriosis: A Systematic Review of Pathogenesis, Diagnosis, Treatment, Impact on Fertility, and Risk of Malignant Transformation. *European Urology* [Internet]. 1 mai 2017 [cité 9 déc 2023];71(5):790-807. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283816309198>
56. Nawaz MM, Masood Y, Usmani AS, Basheer MI, Sheikh UN, Mir K. Renal endometriosis: A benign disease with malignant presentation. *Urology Case Reports* [Internet]. 1 juill 2022 [cité 9 déc 2023];43:102110. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221444202200122X>
57. Merlot B, Ploteau S, Abergel A, Rubob C, Hocke C, Canis M, et al. Endométriose extra-génitale : atteinte pariétales, thoraciques, diaphragmatiques et nerveuses. *RPC Endométriose CNGOF-HAS. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* [Internet]. 1 mars 2018 [cité 9 déc 2023];46(3):319-25. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468718918300333>
58. Nezhat C, Lindheim SR, Backhus L, Vu M, Vang N, Nezhat A, et al. Thoracic Endometriosis Syndrome: A Review of Diagnosis and Management. *JSLs* [Internet]. 2019 [cité 10 déc 2023];23(3):e2019.00029. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6684338/>
59. Nunes H, Bagan P, Kambouchner M, Martinod E. Endométriose thoracique. *Revue*

- des Maladies Respiratoires [Internet]. 1 déc 2007 [cité 10 déc 2023];24(10):1329-40. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0761842507785108>
60. Kaveh M, Tahermanesh K, Mehdizadeh Kashi A, Tajbakhsh B, Mansouri G, Sadegi K. Endometriosis of Diaphragm: A Case Report. *Int J Fertil Steril* [Internet]. 2018 [cité 10 déc 2023];12(3):263-6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6018178/>
61. Picod G, Boulanger L, Bounoua F, Leduc F, Duval G. Endométrie pariétale sur cicatrice de césarienne : à propos de 15 cas. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* [Internet]. 1 janv 2006 [cité 9 déc 2023];34(1):8-13. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1297958905004157>
62. Kale A, Aboalhasan Y, Gündoğdu EC, Usta T, Oral E. Obturator nerve endometriosis: A systematic review of the literature. *Facts Views Vis Obgyn* [Internet]. [cité 10 déc 2023];14(3):219-23. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10350950/>
63. IFEM Endo [Internet]. [cité 10 déc 2023]. Chirurgie de l'endométriose des racines sacrées • IFEM Endo. Disponible sur: <https://www.institutendometriose.com/chirurgie-de-lendometriose/chirurgie-des-plexus-sacres-et-nerfs-sciatiques/>
64. Huchon C, Aubry G, Ploteau S, Fauconnier A. Signes spécifiques cliniques évocateurs de l'endométriose (hors adénomyose) et questionnaires de symptômes, de douleur et qualité de vie, RPC Endométriose CNGOF-HAS. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* [Internet]. 1 mars 2018 [cité 12 déc 2023];46(3):168-76. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468718918300540>
65. Leuenberger J, Kohl Schwartz AS, Geraedts K, Haerberlin F, Eberhard M, von Orellie S, et al. Living with endometriosis: Comorbid pain disorders, characteristics of pain and relevance for daily life. *Eur J Pain* [Internet]. mai 2022 [cité 11 sept 2023];26(5):1021-38. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9306988/>
66. Fauconnier, A.; Huchon, C.; Fritel, X.; Lafay-Pillet, M.-C.; Chapron, C.; Panel, P.; Aspects cliniques de l'endométriose - Gynécologie, 2015-07-01, Volume 30, Issue 3, 1-13, Copyright © 2014 Elsevier Masson SAS [Internet]. [cité 5 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/emc/51-s2.0-S0246106414597125>
67. Morotti M, Vincent K, Becker CM. Mechanisms of pain in endometriosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* [Internet]. 1 févr 2017 [cité 11 sept 2023];209:8-13. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301211516308247>
68. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* [Internet]. sept 2005 [cité 13 déc 2023];34(5):513. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0368231505828674>
69. Labat JJ, Robert R, Delavierre D, Sibert L, Rigaud J. Approche symptomatique des douleurs neuropathiques somatiques pelvipérinéales chroniques. *Progrès en Urologie* [Internet]. nov 2010 [cité 13 déc 2023];20(12):973-81. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1166708710003295>
70. Melo AS, Rosa-e-Silva JC, Rosa-e-Silva ACJ de S, Poli-Neto OB, Ferriani RA, Vieira CS. Unfavorable lipid profile in women with endometriosis. *Fertility and Sterility* [Internet]. 1 mai 2010 [cité 26 déc 2023];93(7):2433-6. Disponible sur: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(09\)03521-3/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(09)03521-3/fulltext)
71. Kvaskoff M, Mu F, Terry KL, Harris HR, Poole EM, Farland L, et al. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? *Hum Reprod Update* [Internet]. juill 2015 [cité 26 déc 2023];21(4):500-16. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4463000/>
72. Association of endometriosis with cardiovascular disease: Genetic aspects (Review) - PMC [Internet]. [cité 13 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9943539/>
73. Shigesu N, Kvaskoff M, Kirtley S, Feng Q, Fang H, Knight JC, et al. The association

- between endometriosis and autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update* [Internet]. juill 2019 [cité 19 sept 2023];25(4):486. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6601386/>
74. Koller D, Pathak GA, Wendt FR, Tylee DS, Levey DF, Overstreet C, et al. Epidemiologic and Genetic Associations of Endometriosis With Depression, Anxiety, and Eating Disorders. *JAMA Netw Open* [Internet]. 18 janv 2023 [cité 11 sept 2023];6(1):e2251214. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9856929/>
75. Wu Y, Wang H, Chen S, Lin Y, Xie X, Zhong G, et al. Migraine Is More Prevalent in Advanced-Stage Endometriosis, Especially When Co-Occurring with Adenomyosis. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 24 janv 2022 [cité 26 déc 2023];12:814474. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8818695/>
76. de Souza RJ, Vilella NR, Oliveira MAP. The relationship between pain intensity and insomnia in women with deep endometriosis, a cross-sectional study. *Sleep Breath* [Internet]. 1 mai 2023 [cité 11 sept 2023];27(2):441-7. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s11325-022-02622-1>
77. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case–control studies. *Lancet Oncol* [Internet]. avr 2012 [cité 26 déc 2023];13(4):385-94. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3664011/>
78. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case–control studies. *Lancet Oncol* [Internet]. avr 2012 [cité 11 sept 2023];13(4):385-94. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3664011/>
79. Haydardedeoglu B, Zeyneloglu HB. The Impact of Endometriosis on Fertility. *Womens Health (Lond Engl)* [Internet]. 1 sept 2015 [cité 11 sept 2023];11(5):619-23. Disponible sur: <https://doi.org/10.2217/whe.15.48>
80. Mathieu d'Argent E, Cohen J, Chauffour C, Pouly JL, Boujenah J, Poncelet C, et al. Endométrie profonde et infertilité, RPC Endométrie CNGOF-HAS. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* [Internet]. 1 mars 2018 [cité 27 déc 2023];46(3):357-67. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468718918300382>
81. Ahn SH, Monsanto SP, Miller C, Singh SS, Thomas R, Tayade C. Pathophysiology and Immune Dysfunction in Endometriosis. *BioMed Research International* [Internet]. 12 juill 2015 [cité 7 sept 2023];2015:e795976. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/795976/>
82. García-Gómez E, Vázquez-Martínez ER, Reyes-Mayoral C, Cruz-Orozco OP, Camacho-Arroyo I, Cerbón M. Regulation of Inflammation Pathways and Inflammasome by Sex Steroid Hormones in Endometriosis. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 29 janv 2020 [cité 5 sept 2023];10:935. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7000463/>
83. Vallvé-Juanico J, George AF, Sen S, Thomas R, Shin MG, Kushnoor D, et al. Deep immunophenotyping reveals endometriosis is marked by dysregulation of the mononuclear phagocytic system in endometrium and peripheral blood. *BMC Med* [Internet]. 15 avr 2022 [cité 11 sept 2023];20:158. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9011995/>
84. Lambert S, Santulli P, Chouzenoux S, Marcellin L, Borghese B, De Ziegler D, et al. Endométrie : l'augmentation des concentrations d'interleukine-1 $\beta$  et d'interleukine-1sRII dans le sérum est associée à la forme profonde de cette pathologie. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* [Internet]. nov 2014 [cité 5 sept 2023];43(9):735-43. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0368231514001641>

85. Jiang I, Yong PJ, Allaire C, Bedaiwy MA. Intricate Connections between the Microbiota and Endometriosis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 26 mai 2021 [cité 14 sept 2023];22(11):5644. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8198999/>
86. Muraoka A, Suzuki M, Hamaguchi T, Watanabe S, Iijima K, Murofushi Y, et al. Fusobacterium infection facilitates the development of endometriosis through the phenotypic transition of endometrial fibroblasts. *Sci Transl Med*. 14 juin 2023;15(700):eadd1531.
87. Molina NM, Sola-Leyva A, Saez-Lara MJ, Plaza-Diaz J, Tubić-Pavlović A, Romero B, et al. New Opportunities for Endometrial Health by Modifying Uterine Microbial Composition: Present or Future? *Biomolecules* [Internet]. 11 avr 2020 [cité 28 janv 2024];10(4):593. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7226034/>
88. Ballester M, Dehan P, Béliard A, Brichant G, Nisolle M. le rôle de la génétique et de l'environnement dans le développement de l'endométriose. *Rev Med Liège*.
89. Borghese B, Vaiman D, De Ziegler D, Chapron C. Endométriose et génétique : les gènes sont-ils responsables de la maladie ? *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* [Internet]. mai 2010 [cité 31 oct 2023];39(3):196-207. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0368231510000852>
90. Lee SY, Koo YJ, Lee DH. Classification of endometriosis. *Yeungnam Univ J Med* [Internet]. 7 août 2020 [cité 9 janv 2024];38(1):10-8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7787892/>
91. Hudelist G, Valentin L, Saridogan E, Condous G, Malzoni M, Roman H, et al. What to choose and why to use – a critical review on the clinical relevance of rASRM, EFI and Enzian classifications of endometriosis. *Facts, Views & Vision in ObGyn* [Internet]. déc 2021 [cité 9 janv 2024];13(4):331. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9148714/>
92. Keckstein J, Saridogan E, Ulrich UA, Sillem M, Oppelt P, Schweppe KW, et al. The #Enzian classification: A comprehensive non-invasive and surgical description system for endometriosis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* [Internet]. 2021 [cité 9 janv 2024];100(7):1165-75. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/aogs.14099>
93. Huchon C, Aubry G, Ploteau S, Fauconnier A. Signes spécifiques cliniques évocateurs de l'endométriose (hors adénomyose) et questionnaires de symptômes, de douleur et qualité de vie, RPC Endométriose CNGOF-HAS. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* [Internet]. 1 mars 2018 [cité 17 janv 2024];46(3):168-76. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468718918300540>
94. Bazot, M.; Thomassin-Naggara, I.; Bendifallah, S.; Poncelet, E.; Rousset, P.; Daraï, E.; Imagerie de l'endométriose. Critères diagnostiques - Radiologie et imagerie médicale - génito-urinaire - gynéco-obstétricale - mammaire, 2020-05-01, Volume 33, Issue 2, 1-20, Copyright © 2019 Elsevier Masson SAS [Internet]. [cité 5 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/emc/51-s2.0-S1879854319428243>
95. Masson E. EM-Consulte. [cité 10 janv 2024]. Performances et place de l'échographie dans le diagnostic de l'endométriose, RPC Endométriose CNGOF-HAS. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1207412/performances-et-place-de-l-echographie-dans-le-dia>
96. Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S, Candiani M, Somigliana E, Viganò P, Vercellini P. Bladder Endometriosis: A Systematic Review of Pathogenesis, Diagnosis, Treatment, Impact on Fertility, and Risk of Malignant Transformation. *European Urology* [Internet]. mai 2017 [cité 10 janv 2024];71(5):790-807. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283816309198>
97. Thomassin-Naggara I, Bendifallah S, Rousset P, Bazot M, Ballester M, Daraï E. Performances et critères de qualité de l'IRM, du colo-scanner, de l'entéro-IRM/CT pour le diagnostic d'endométriose pelvienne, RPC Endométriose CNGOF-HAS. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* [Internet]. 1 mars 2018 [cité 10 janv 2024];46(3):177-84.

- Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468718918300552>
98. Tardieu A, Sire F, Gauthier T. Performance des endoscopies diagnostiques (coloscopie, fertioscopie, hystérosocopie, cystoscopie, coéloscopie) en cas d'endométriose, RPC Endométriose CNGOF-HAS. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* [Internet]. 1 mars 2018 [cité 17 janv 2024];46(3):200-8. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468718918300564>
99. Nezhat C, Lindheim SR, Backhus L, Vu M, Vang N, Nezhat A, et al. Thoracic Endometriosis Syndrome: A Review of Diagnosis and Management. *JSLs* [Internet]. 2019 [cité 10 janv 2024];23(3):e2019.00029. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6684338/>
100. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 11 janv 2024]. Diagnostic complexe d'endométriose : la HAS propose un accès au test salivaire Endotest® dans le cadre du forfait innovation. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3487378/fr/diagnostic-complexe-d-endometriose-la-has-propose-un-acces-au-test-salivaire-endotest-dans-le-cadre-du-forfait-innovation](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3487378/fr/diagnostic-complexe-d-endometriose-la-has-propose-un-acces-au-test-salivaire-endotest-dans-le-cadre-du-forfait-innovation)
101. Bendifallah S, Suisse S, Puchar A, Delbos L, Poilblanc M, Descamps P, et al. Salivary MicroRNA Signature for Diagnosis of Endometriosis. *J Clin Med* [Internet]. 26 janv 2022 [cité 11 janv 2024];11(3):612. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8836532/>
102. Nisenblat V, Bossuyt PM, Shaikh R, Farquhar C, Jordan V, Scheffers CS, et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 1 mai 2016 [cité 5 sept 2023];2016(5):CD012179. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7076288/>
103. Ahn SH, Singh V, Tayade C. Biomarkers in endometriosis: challenges and opportunities. *Fertility and Sterility* [Internet]. 1 mars 2017 [cité 11 janv 2024];107(3):523-32. Disponible sur: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(17\)30050-X/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(17)30050-X/fulltext)
104. VIDAL [Internet]. [cité 11 févr 2024]. Recommandations Contraception. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/contraception-1626.html>
105. Chabbert-Buffet N, Marret H, Agostini A, Cardinale C, Hamdaoui N, Hassoun D, et al. Contraception : Recommandations pour la Pratique Clinique du CNGOF (texte court). *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* [Internet]. déc 2018 [cité 4 févr 2024];46(12):760-76. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468718918302678>
106. Azoulay, C.; Bardy, C.; Lasserre, M.; Brun, J.-L.; Traitements médicamenteux de l'endométriose (adénomyose exclue) - *Gynécologie*, 2017-10-01, Volume 32, Issue 4, 1-14, Copyright © 2017 Elsevier Masson SAS [Internet]. [cité 5 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/emc/51-s2.0-S0246106417675315>
107. Geoffron S, Cohen J, Sauvan M, Legendre G, Wattier JM, Darai E, et al. Traitement médical de l'endométriose : prise en charge de la douleur et de l'évolution des lésions par traitement hormonal. *RPC Endométriose CNGOF-HAS. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* [Internet]. 1 mars 2018 [cité 8 févr 2024];46(3):231-47. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468718918300436>
108. ESHRE guideline: endometriosis† | Human Reproduction Open | Oxford Academic [Internet]. [cité 8 févr 2024]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/hropen/article/2022/2/hoac009/6537540>
109. ANSM [Internet]. [cité 7 févr 2024]. Actualité - Risque de méningiome et progestatifs : recommandations générales pour limiter ce risque. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/risque-de-meningiome-et-progestatifs-recommandations-generales-pour-limiter-ce-risque>
110. Legendre G, Delbos L, Hudon E, Chabbert-Buffet N, Geoffron S, Sauvan M, et al. Place des nouveaux traitements médicaux dans l'endométriose douloureuse, *RPC Endométriose CNGOF-HAS. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* [Internet]. 1 mars 2018 [cité 8 févr 2024];46(3):256-63. Disponible sur:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468718918300412>

111. Vercellini P, Buggio L, Borghi A, Monti E, Gattei U, Frattaruolo MP. Medical treatment in the management of deep endometriosis infiltrating the proximal rectum and sigmoid colon: a comprehensive literature review. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* [Internet]. 2018 [cité 31 janv 2024];97(8):942-55. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/aogs.13328>
112. Masson E. EM-Consulte. [cité 15 févr 2024]. Antalgiques et alternatives thérapeutiques non médicamenteuses pluridisciplinaires, RPC Endométrieuse CNGOF-HAS. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1207418/antalgiques-et-alternatives-therapeutiques-non-med>
113. VIDAL [Internet]. [cité 15 févr 2024]. Recommandations Douleur de l'adulte. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/douleur-de-l-adulte-1775.html>
114. Sullender R, Agarwal R, Jacobs M, Valentine H, Foster L, Agarwal S. 10217 IL-1 Antagonist Anakinra for the Treatment of Endometriosis: A Placebo Controlled, Randomized Pilot Study. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* [Internet]. 1 nov 2023 [cité 3 févr 2024];30(11, Supplement):S107. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1553465023006738>
115. Nishimoto-Kakiuchi A, Sato I, Nakano K, Ohmori H, Kayukawa Y, Tanimura H, et al. A long-acting anti-IL-8 antibody improves inflammation and fibrosis in endometriosis. *Sci Transl Med*. 22 févr 2023;15(684):eabq5858.
116. Leow HW, Koscielniak M, Williams L, Saunders PTK, Daniels J, Doust AM, et al. Dichloroacetate as a possible treatment for endometriosis-associated pain: a single-arm open-label exploratory clinical trial (EPiC). *Pilot Feasibility Stud* [Internet]. 12 mars 2021 [cité 3 févr 2024];7:67. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7953373/>
117. Indraccolo U, Indraccolo SR, Mignini F. Micronized palmitoylethanolamide/transpolydatin treatment of endometriosis-related pain: a meta-analysis. *Ann Ist Super Sanita*. 2017;53(2):125-34.
118. Liora ATTIAS. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie - LE PEA (PALMITOYLETHANOLAMIDE) DANS L'ACCOMPAGNEMENT THÉRAPEUTIQUE DE L'ENDOMÉTRIOSE. 2022.
119. AFENA [Internet]. [cité 3 févr 2024]. Prise en charge kinésithérapie ostéopathie endométrieuse. Disponible sur: <https://www.afena.fr/protocole-de-prise-en-charge/kine-osteopathie/>
120. Buggio L, Barbara G, Facchin F, Frattaruolo MP, Aimi G, Berlanda N. Self-management and psychological-sexological interventions in patients with endometriosis: strategies, outcomes, and integration into clinical care. *Int J Womens Health* [Internet]. 2 mai 2017 [cité 3 févr 2024];9:281-93. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5422563/>
121. Mira TAA, Yela DA, Podgaec S, Baracat EC, Benetti-Pinto CL. Hormonal treatment isolated versus hormonal treatment associated with electrotherapy for pelvic pain control in deep endometriosis: Randomized clinical trial. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* [Internet]. 1 déc 2020 [cité 31 janv 2024];255:134-41. Disponible sur: [https://www.ejog.org/article/S0301-2115\(20\)30648-5/fulltext](https://www.ejog.org/article/S0301-2115(20)30648-5/fulltext)
122. Effectiveness of complementary pain treatment for women with deep endometriosis through Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS): randomized controlled trial - *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* [Internet]. [cité 1 févr 2024]. Disponible sur: [https://www.ejog.org/article/S0301-2115\(15\)00246-8/fulltext](https://www.ejog.org/article/S0301-2115(15)00246-8/fulltext)
123. Lay F, Lassaux A. Endométrieuse : le rôle de la Neurostimulation électrique transcutanée (TENS) - Service d'évaluation et traitement de la douleur Groupe hospitalier Sorbonne-Université, Hôpital Rothschild, Paris (75). 2022 oct.
124. Gonçalves AV, Barros NF, Bahamondes L. The Practice of Hatha Yoga for the

- Treatment of Pain Associated with Endometriosis. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* [Internet]. janv 2017 [cité 1 févr 2024];23(1):45-52. Disponible sur: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/acm.2015.0343>
125. Barnard ND, Holtz DN, Schmidt N, Kolipaka S, Hata E, Sutton M, et al. Nutrition in the prevention and treatment of endometriosis: A review. *Front Nutr* [Internet]. 17 févr 2023 [cité 1 févr 2024];10:1089891. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9983692/>
126. Nirgianakis K, Egger K, Kalaitzopoulos DR, Lanz S, Bally L, Mueller MD. Effectiveness of Dietary Interventions in the Treatment of Endometriosis: a Systematic Review. *Reprod Sci* [Internet]. 24 mars 2021 [cité 1 févr 2024];29(1):26-42. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8677647/>
127. Gołabek A, Kowalska K, Olejnik A. Polyphenols as a Diet Therapy Concept for Endometriosis—Current Opinion and Future Perspectives. *Nutrients* [Internet]. 18 avr 2021 [cité 1 févr 2024];13(4):1347. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8074087/>
128. Plants as source of new therapies for endometriosis: a review of preclinical and clinical studies | *Human Reproduction Update* | Oxford Academic [Internet]. [cité 31 janv 2024]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/humupd/article/27/2/367/5943557?login=false>
129. Della Corte L, Noventa M, Ciebiera M, Magliarditi M, Sleiman Z, Karaman E, et al. Phytotherapy in endometriosis: an up-to-date review. *J Complement Integr Med*. 23 sept 2020;17(3).
130. Okten SB, Cetin C, Tok OE, Guler EM, Taha SH, Ozcan P, et al. Cannabidiol as a potential novel treatment for endometriosis by its anti-inflammatory, antioxidative and antiangiogenic effects in an experimental rat model. *Reproductive BioMedicine Online* [Internet]. 1 mai 2023 [cité 3 févr 2024];46(5):865-75. Disponible sur: [https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(23\)00056-1/fulltext](https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(23)00056-1/fulltext)
131. Evans S, Fernandez S, Olive L, Payne LA, Mikocka-Walus A. Psychological and mind-body interventions for endometriosis: A systematic review. *Journal of Psychosomatic Research* [Internet]. 1 sept 2019 [cité 1 févr 2024];124:109756. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022399919304295>
132. Donatti L, Malvezzi H, Azevedo BC de, Baracat EC, Podgaec S. Cognitive Behavioral Therapy in Endometriosis, Psychological Based Intervention: A Systematic Review. *Rev Bras Ginecol Obstet* [Internet]. 16 mai 2022 [cité 1 févr 2024];44(3):295-303. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9948268/>
133. Digat A. L'endométriose: accompagnement par le pharmacien d'officine.
134. Tuloup-Carrère J. L'endométriose, une préoccupation majeure de santé publique en 2022 : sensibiliser et former les pharmaciens d'officine. 30 août 2022 [cité 20 mars 2024];226. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03971744>
135. Alpy M. Le rôle du pharmacien d'officine dans le prise en charge de l'endométriose. 4 déc 2023 [cité 20 mars 2024];172. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04336487>
136. Dell'oro M, Collinet P, Robin G, Rubod C. Réunion de concertation pluridisciplinaire de l'endométriose pelvienne profonde : intérêts et modalités de fonctionnement. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* [Internet]. janv 2013 [cité 5 sept 2023];41(1):58-64. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1297958912003657>
137. Gallard F, Comby F, Desmoulière A. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de l'endométriose. *Actualités Pharmaceutiques* [Internet]. sept 2014 [cité 5 sept 2023];53(538):27-32. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0515370014002602>
138. Les applis endo et douleur • Association EndoFrance [Internet]. [cité 20 mars 2024]. Disponible sur: <https://endofrance.org/la-maladie-endometriose/les-applis-endo-et-douleur/>

# L'ENDOMETRIOSE SOUS-PERITONEALE

**Présentée et soutenue publiquement par : FRANCO Manon**

**Directeur de thèse : Docteur LAJOIE-MAZENC Isabelle**

**Lieu et date de soutenance : 11 avril 2024 à Toulouse**

---

## **RESUME en français**

Cette thèse développe les certitudes et les problématiques émanant des publications scientifiques sur l'endométriose sous-péritonéale. A ce jour, cette pathologie accuse un retard de diagnostic considérable, en lien avec une connaissance insuffisante des professionnels de santé et une sémiologie polymorphique complexe et peu spécifique. Malgré la découverte de dysrégulations hormonales et immuno-inflammatoires profondes, les mécanismes physiopathologiques concourant au développement de cette forme demeurent partiellement élucidés. L'endométriose sous-péritonéale est une pathologie chronique inflammatoire complexe encore largement méconnue et ce travail met en avant l'impact considérable de cette maladie sur la qualité de vie des patientes. L'arsenal thérapeutique à disposition des praticiens pour lutter contre cette forme sévère d'endométriose est passé en revue et ses limites sont détaillées. La tolérance médiocre et l'efficacité relative des thérapies hormonales confirment la nécessité de poursuivre les recherches en vue de développer des thérapies plus spécifiques et mieux tolérées. La recherche doit apporter des réponses urgentes concernant la compréhension des mécanismes physiopathologiques afin de développer des outils de diagnostic précoce non invasif, des cibles thérapeutiques potentielles et des stratégies thérapeutiques efficaces. Par ailleurs, l'optimisation de la prise en charge globale des patientes passe par une offre de soin coordonnée et pluridisciplinaire, primordiale dans la gestion de cette pathologie complexe et détaillée dans cette thèse. Le pharmacien est un acteur de proximité, spécialiste du médicament, capital dans le parcours de soin des patientes atteintes d'endométriose sous-péritonéale.

---

## **DEEP INFILTRATING ENDOMETRIOSIS**

This thesis delves into the certainties and issues derived from scientific publications on sub-peritoneal endometriosis. Currently, the disease experiences significant diagnostic delays due to healthcare professionals' inadequate knowledge and its complex, non-specific symptomatology. Despite identifying profound hormonal and immuno-inflammatory dysregulations, the pathophysiological mechanisms underlying this form remain partially unclear. The work highlights the disease's impact on patients' life quality, reviews the available therapeutic arsenal against this severe endometriosis form, and outlines its limitations. The poor tolerance and relative effectiveness of hormonal therapies underscore the need for continued research to develop more specific and better-tolerated treatments. Essential studies are also required for a deeper understanding of pathophysiological mechanisms, establishing early diagnostic tools, and optimizing comprehensive patient care. Coordinated, multidisciplinary care is crucial for effective management of this complex condition. Pharmacists, as medication experts, play a pivotal role in the care pathway for patients with sub-peritoneal endometriosis.

---

**DISCIPLINE administrative : Pharmacie**

---

**MOTS-CLES : Endométriose sous-péritonéale – Endométriose profonde – Santé féminine**

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

**UFR Santé – Département des Sciences Pharmaceutiques – 31062 TOULOUSE Cedex 09 - France**