

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 2008

THESE N° 333 1/4
DEP

**L'ENDOMETRIOSE : TRAITEMENTS
ACTUELS ET NOUVELLES APPROCHES
THERAPEUTIQUES**



THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 03 Octobre 2008

PAR

VILLEJOURBERT Vanessa
Née le 27 juillet 1984 à Guéret

EXAMINATEURS DE LA THESE

Mme OUDART Nicole, Professeur de Pharmacodynamie.....Présidente

Mme MARRE-FOURNIER Françoise, Maître de conférences en Biochimie.....Juge

Mme BACH Isabelle, Docteur en Pharmacie.....Juge

Mr PIVER Pascal, Gynécologue ObstétricienJuge (Directeur de thèse)

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur **COMBY** Francis

ASSESEURS

Monsieur le Professeur **CARDOT** Philippe

Madame **FAGNERE** Catherine, Maître de Conférences

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis

BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE

BOTINEAU Michel

BOTANIQUE – CRYPTOLOGAMIE

BROSSARD Claude

PHARMACIE GALENIQUE

BUXERAUD Jacques

CHIMIE ORGANIQUE – CHIMIE THERAPEUTIQUE

CARDOT Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

CHULIA Albert

PHARMACOGNOSIE

CHULIA Dominique

PHARMACIE GALENIQUE

DELAGE Christiane

CHIMIE GENERALE – CHIMIE MINERALE

DESMOULIERE Alexis

PHYSIOLOGIE

DREYFUSS Gilles

PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE

DUROUX Jean-Luc

PHYSIQUE – BIOPHYSIQUE

HABRIOUX Gérard

BIOCHIMIE FONDAMENTALE

LACHATRE Gérard

TOXICOLOGIE

MOESCH Christian

HYGIENE – HYDROLOGIE – ENVIRONNEMENT

OUDART Nicole

PHARMACODYNAMIE

ROGEZ Sylvie

BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy

PHARMACOGNOSIE

BASLY Jean-Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

BATTU Serge

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

CALLISTE Claude

BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES,
INFORMATIQUE

CLEDAT Dominique
COMBY Francis
DELEBASSEE Sylvie
DREYFUSS Marie-Françoise
FAGNERE Catherine
FROISSARD Didier
JAMBUT Anne Catherine
LAGORCE Jean-François
LARTIGUE Martine
LIAGRE Bertrand
LOFTI Hayat
MARION-THORE Sandrine
MARRE-FOURNIER Françoise
MOREAU Jeanne
PARTOUCHE Christian
POUGET Christelle
ROUSSEAU Annick
SIMON Alain
TROUILLAS Patrick

VIANA Marylène
VIGNOLES Philippe

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel

ATER A MI-TEMPS

GIRY Karine

CHIMIE ANALYTIQUE
CHIMIE THERAPEUTIQUE
BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE
CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CHIMIE ORGANIQUE
BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
CHIMIE THERAPEUTIQUE
CHIMIE ORGANIQUE (en disponibilité)
PHARMACODYNAMIE
SCIENCES BIOLOGIQUES
TOXICOLOGIE
CHIMIE THERAPEUTIQUE
BIOCHIMIE
IMMUNOLOGIE
PHYSIOLOGIE
PHARMACIE GALENIQUE
BIOMATHEMATIQUES
CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
PHARMACEUTIQUE
PHARMACIE GALENIQUE
BIOMATHEMATIQUES

ANGLAIS

See Mme le Prof. CHULIA

*A Mme OUDART Nicole,
Professeur de Pharmacodynamie*

*Vous nous avez transmis vos connaissances durant ces années d'études.
Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant la présidence de cette
thèse. Je vous exprime toute ma reconnaissance et mon profond respect.*

*A Monsieur PIVER Pascal
Gynécologue Obstétricien*

*Pour m'avoir fait l'honneur de diriger ce sujet.
Pour vos conseils et votre confiance quant à ce travail.
Veuillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect
Et de ma plus vive reconnaissance.*

*A Mme BACH Isabelle
Docteur en Pharmacie*

*Pour votre accueil au sein de votre officine durant toutes mes études
Pour m'avoir inculqué votre rigueur et vos connaissances professionnelles
Pour votre sympathie et votre bonne humeur
Vous avez accepté avec gentillesse de juger cette thèse.
Veuillez trouver ici l'expression de mes plus vifs remerciements.*

*A Mme MARRE-FOURNIER Françoise,
Maître de conférences en Biochimie,*

*Je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse
Je vous prie d'agréer toute ma gratitude.*

A mes parents,

A mes grands-parents,

Pour le soutien et le dévouement dont vous avez fait preuve toutes ces années,

Vous m'avez encouragé à persévérer et à lutter pour réussir,

Je ne trouverai jamais les mots pour vous exprimer mon affection,

Ma reconnaissance et mon attachement.

A David,

Sa patience et sa compréhension m'ont permis de réaliser ce travail.

A mon frère, mes cousins et cousines...

A toute ma famille.

A mes amies de faculté, Elsa, Laure, Aline et Camille, avec toute ma sympathie.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS..... - 9 -

INTRODUCTION..... - 10 -

Partie 1 : Rappels sur la physiologie et le cycle hormonal de la femme 11

I. Physiologie de l'appareil génital féminin.....	12
1. Vue générale.....	12
a. Les ovaires.....	12
b. Les voies génitales.....	14
2. Structure de la paroi utérine.....	15
II. Le cycle féminin.....	17
1. Le cycle menstruel.....	17
a. Généralités.....	17
b. Différentes phases du cycle menstruel.....	17
2. Le cycle utérin.....	22
III. Régulation hormonale du cycle menstruel.....	23
1. L'axe gonadotrope : description.....	23
a. L'hypothalamus.....	23
b. L'hypophyse.....	24
c. Les ovaires.....	24
2. Contrôle hormonal du développement folliculaire.....	26
a. Variation cyclique des hormones ovariennes.....	26
b. Variations cycliques des hormones hypophysaires et rétrocontrôles.....	27

Partie 2 : L'endométriose..... 29

I. Définition.....	30
II. Epidémiologie.....	31
1. Prévalence.....	31
2. Facteurs de risque de l'endométriose.....	32
a. Facteurs sociodémographiques.....	32
b. Facteurs comportementaux.....	34
c. Facteurs constitutionnels.....	36
d. Pathologies gynécologiques.....	37
e. Antécédents obstétricaux.....	38
III. Physiopathologie.....	38
1. Les différentes théories.....	38
a. Théorie de l'implantation.....	38
b. Théorie de métaplasie coelomique.....	39
c. Théorie d'induction.....	40
d. Théorie métastatique.....	41
e. Théorie des résidus embryonnaires.....	41
f. Théorie composite.....	41
2. Facteurs influençant le développement de l'endométriose.....	42
a. Anomalies hormonales.....	42
b. Facteurs immunologiques.....	44
c. Facteurs vasculaires : endométriose et angiogenèse.....	44
d. Facteurs de croissance.....	44

IV. Anatomopathologie	45
1. Lésions typiques	45
a. Implants endométriosiques	45
b. Kystes ovariens ou endométriomes.....	45
c. Adhérences.....	46
2. Autres lésions	47
3. Cas particulier : l'adénomyose	47
V. Localisations	49
1. Localisations pelviennes	49
2. Localisations extra-pelviennes.....	50
3. Autres localisations.....	50
VI. Classification	51
1. Classification de l'AFS.....	51
2. Classification FOATL.....	53
VII. Les symptômes	56
1. Les douleurs.....	56
a. La dysménorrhée.....	57
b. La dyspareunie.....	57
c. Les douleurs pelviennes chroniques.....	58
d. La dyschésie.....	58
e. La dysurie	58
f. Causes de la douleur	59
2. L'infertilité.....	60
a. Epidémiologie.....	60
b. Lien entre endométriose et infertilité	60
3. Les hémorragies.....	61
4. Autres symptômes	61
a. Les troubles digestifs	61
b. Les troubles urinaires.....	61
c. Autres troubles.....	62
5. Evolution	62
6. Complications	62
VIII. Diagnostic clinique de l'endométriose	63
1. L'interrogatoire.....	63
2. L'examen clinique gynécologique.....	63
3. L'imagerie	65
a. L'échographie	65
b. La coelioscopie	65
c. L'IRM.....	66
d. L'hystérosalpingographie	66
4. Les marqueurs biologiques	67
IX. Le rôle du pharmacien dans le diagnostic	68
 Partie 3 : Les traitements de l'endométriose	71
 I. Les possibilités de traitements actuels	72
A. Introduction	72
B. Les différentes modalités thérapeutiques actuelles.....	73
1. Présentation des classes thérapeutiques utilisées.....	74
a. Les AINS	74
b. Les associations oestro-progestatives	78

c.	Les progestatifs	82
d.	Le danazol.....	89
e.	Les agonistes de la GnRH.....	92
C.	Les recommandations de l'AFSSAPS (Décembre 2005).....	100
1.	Traitement médical de la douleur associée à une endométriose	100
a.	Cas de suspicion clinique d'endométriose peu évoluée avec échographie normale	100
b.	Endométriose profonde sans infertilité	101
2.	Traitement médical de l'endométriose	102
3.	Traitement médical de l'infertilité	102
D.	Suivi thérapeutique.....	104
E.	Efficacité.....	104
1.	Evaluation de l'efficacité du traitement.....	104
2.	Efficacité du traitement sur la douleur.....	105
3.	Efficacité du traitement sur l'infertilité.....	105
II.	Les traitements à l'étude.....	105
1.	Les antagonistes de la GnRH.....	106
2.	Les inhibiteurs de l'aromatase	109
3.	Modulateurs sélectifs du récepteur de la progestérone	113
4.	Autres molécules	115
a.	Les inhibiteurs du TNF α	115
b.	Les inhibiteurs de l'angiogénèse.....	116
c.	Les modulateurs de la matrice extra-cellulaire	116
d.	La pentoxifylline et autres immunomodulateurs.....	117
e.	Les agonistes des récepteurs β des oestrogènes	117
	CONCLUSION	119
	BIBLIOGRAPHIE.....	120
	GLOSSAIRE	130
	LISTE DES TABLEAUX.....	131
	LISTE DES FIGURES.....	132

LISTE DES ABREVIATIONS

LH	: Luteinising Hormone
FSH	: Follicule Stimulating Hormone
LH-RH	: Luteinising Hormone Releasing Hormone
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormone
DIU	: Dispositif Intra-Utérin
IMC	: Indice de Masse Corporelle
AFS	: American Fertility Society
COX 2	: Cyclo Oxygénase de type 2
PGE2	: Prostaglandines E2
NK	: Natural Killer
TNF	: Tumor Necrosis Factor
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
EGF	: Epidermal Growth Factor
TGF	: Transforming Growth Factor
M-CSF	: Macrophage Colony Stimulating Factor
FOATI	: F pour foyers péritonéaux, O pour lésion ovarienne, A pour adhérence, T pour lésion tubaire, I pour inflammation
GEE	: Groupe Européen de l'Endométriose
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
CA-125	: Cancer Antigen 125
AINS	: Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
MMPs	: Matrix Métalloprotéases
MPA	: Acétate de médroxyprogestérone
AMP	: Aide Médicale à la Procréation
SPRM	: Selective Progesterone Receptor Modulator
PR	: Progesterone Receptor
PRE	: Progesterone Receptor Element
TIMPs	: Tissue Inhibitors of Metalloprotéinases
ARMm	: Acide Ribonucléique messenger
AFSSAPS	: Agence Française de Sécurité SANitaire des Produits de Santé

INTRODUCTION

L'endométriose est une pathologie gynécologique courante : on estime qu'elle touche de 5 à 15 % des femmes en âge de procréer. Il est cependant difficile d'obtenir un chiffre fiable, puisque le diagnostic de cette affection est essentiellement chirurgical.

Cette pathologie encore mal connue porte doublement atteinte aux femmes au cœur même de leur féminité, de par ces deux principaux symptômes : les douleurs menstruelles et l'infertilité. La banalisation de la douleur gynécologique ainsi que le tabou des règles contribuent au retard de diagnostic : le délai moyen est de 9 ans entre premiers symptômes et diagnostic. Ce délai est très délétère car cette pathologie évolue au fil des ans, diminuant ainsi pour les femmes atteintes les chances de devenir mère, et générant des douleurs cycliques parfois très invalidantes.

Les traitements actuels présentent certains intérêts, mais ils présentent tous un certain nombre d'inconvénients, et une tolérance souvent médiocre au long cours. De plus, ils contre-indiquent ou empêchent la survenue d'une grossesse.

La recherche pour de nouveaux traitements est donc très active et s'oriente sur des traitements mieux tolérés, utilisables au long cours et compatibles avec la survenue d'une grossesse.

Cette thèse présentera d'abord l'endométriose elle-même, puis nous allons évoquer la place des traitements actuels, leurs intérêts et leurs limites, et les traitements à l'étude.

Partie 1

Rappels sur la physiologie et
le cycle hormonal de la
femme

1. Physiologie de l'appareil génital féminin

1. Vue générale

L'appareil féminin de reproduction comprend deux ovaires, entourés des trompes de Fallope qui mesurent environ dix centimètres de long et rejoignent un organe musculaire, l'utérus. La partie inférieure de l'utérus forme le col qui fait saillie dans le vagin (1).

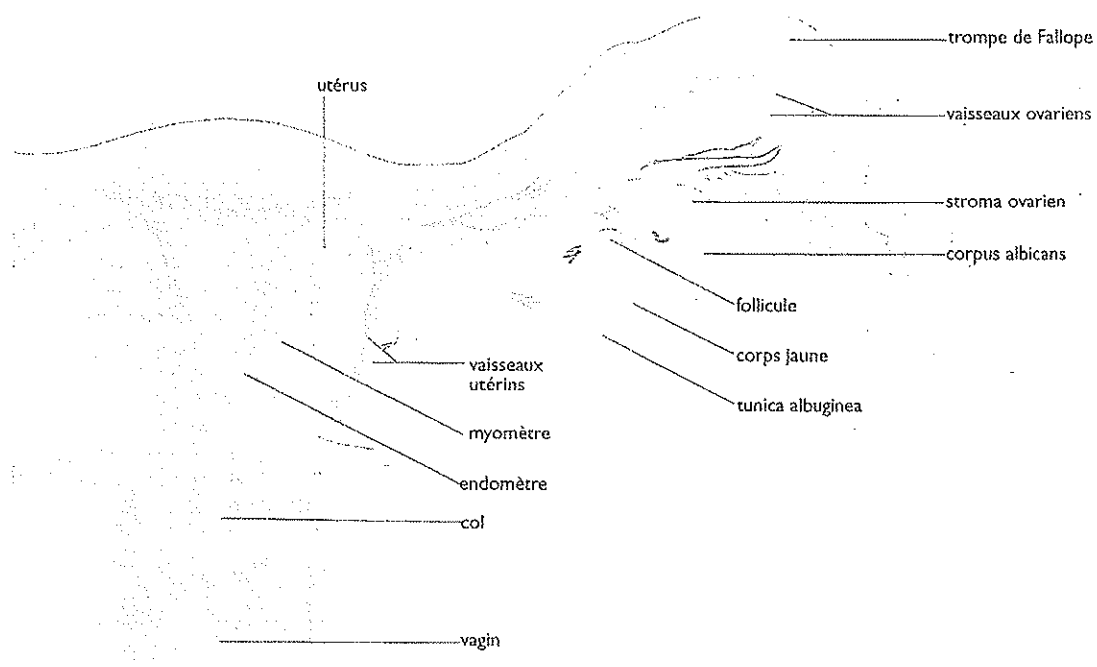


Figure 1 : Structure de l'appareil féminin de la reproduction (1)

a. Les ovaires

➤ *structure*

Lorsque l'on examine la coupe d'un ovaire, il est possible d'observer plusieurs zones tissulaires (2) (3) :

- ✓ **la région médullaire** : située en profondeur de l'ovaire, elle renferme des éléments très hétérogènes (tissu conjonctif, des vaisseaux sanguins et lymphatiques, des nerfs, du tissu interstitiel).
- ✓ **la région corticale** située en périphérie : d'épaisseur variable, elle comprend en surface un épithélium ovarien. Sous cet épithélium, se distingue ensuite le stroma cortical qui contient les follicules ovariens dans différents états de développement. Ces deux tissus sont séparés par une zone pauvre en cellules et riche en substance fondamentale, c'est « l'albuginée », elle-même revêtue d'un épithélium germinatif.

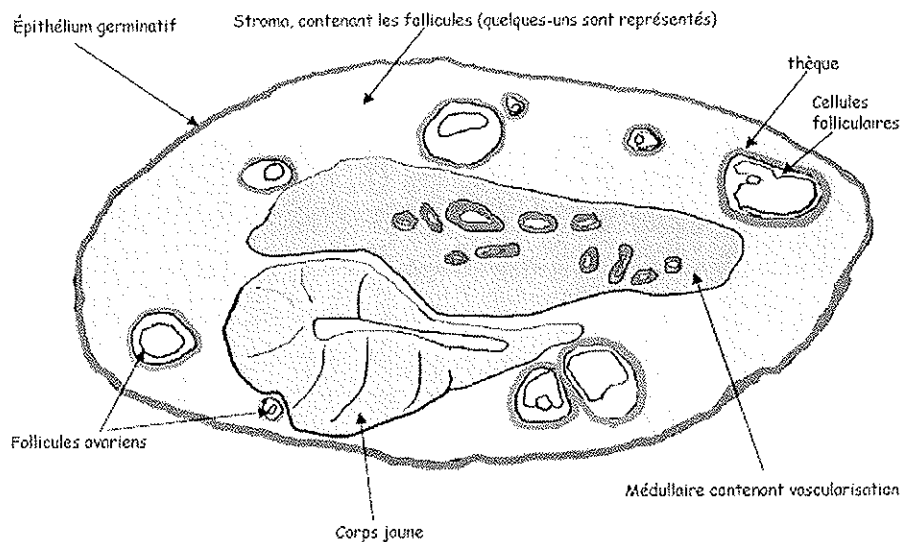


Figure 2 : Structure de l'ovaire (4)

➤ *fonctions (5)*

Les glandes sexuelles féminines ont deux fonctions, exocrine et endocrine, étroitement tributaires l'une de l'autre.

La **fonction exocrine** de l'ovaire aboutit à la production de cellules sexuelles, les ovules, en vue de la fécondation.

La **fonction endocrine** se manifeste par la sécrétion de trois types de stéroïdes sexuels : estrogènes, progestérone et androgènes.

b. Les voies génitales

➤ *les trompes*

Elles transportent les ovocytes libérés des ovaires vers l'utérus où l'implantation de l'œuf peut avoir lieu (3).

Les trompes sont divisées en quatre segments (6) :

- ✓ **le pavillon ou infundibulum**, en forme d'entonnoir, est la partie mobile de la trompe. Il s'ouvre dans la cavité abdominale par l'ostium abdominal et présente des digitations appelées franges qui participent à la captation de l'ovule, lors de la ponte ovulaire ;
- ✓ **l'ampoule** est le segment le plus long, large et courbe : elle représente les deux tiers de la trompe. Elle est le lieu de la fécondation ;
- ✓ **l'isthme** est un segment étroit et rectiligne ;
- ✓ **la portion interstitielle**, très courte, située dans le corps de l'utérus, s'ouvre dans la cavité utérine par un orifice, l'ostium uterinum.

➤ *l'utérus*

L'utérus est un organe large, de 6 à 8 cm de long et de 4 cm de large, avec une paroi musculaire épaisse située dans le pelvis. Il comprend trois parties (3) :

- ✓ **le fundus** où s'ouvrent les trompes de Fallope ;
- ✓ **le corps de l'utérus** qui communique par l'isthme avec le col ;
- ✓ **le col** qui se projette dans la cavité vaginale.

Ce dernier comprend l'endocol dont la lumière droite et cylindrique constitue le canal endocervical et l'exocol qui forme une protrusion au fond du vagin (6).

➤ *le vagin*

C'est un conduit musculo-membraneux de 7 à 9 centimètres de long, qui s'étend de l'utérus au vestibule de la vulve.

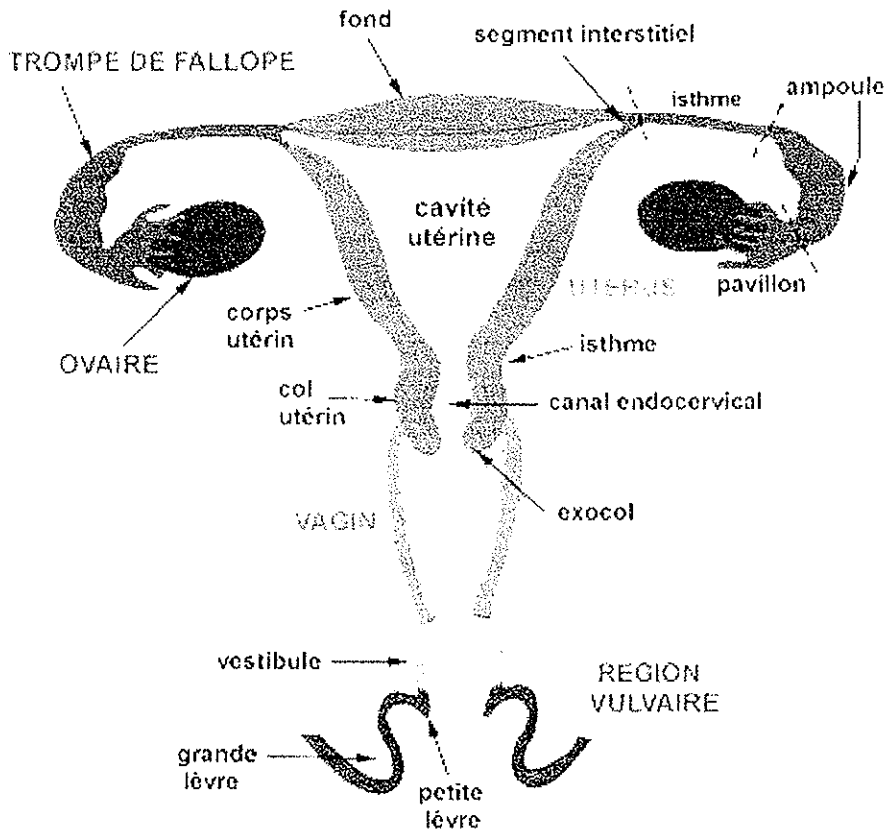


Figure 3 : Les organes génitaux de la femme (6)

2. Structure de la paroi utérine (6) (7)

L'utérus est un organe creux dont la paroi est formée de trois tissus cellulaires :

- ✓ la **séreuse** est la couche externe, formée par le péritoine qui revêt presque toute la surface utérine ;
- ✓ le **myomètre**, qui est la tunique la plus épaisse, et qui est composé de faisceaux de fibres musculaires lisses groupées en quatre couches mal délimitées ;
- ✓ l'**endomètre** est la muqueuse de l'utérus ; c'est la couche interne, en contact avec la lumière utérine.

L'endomètre est constitué par un épithélium prismatique unistratifié avec sa lame basale et qui s'invagine à l'intérieur de tubes glandulaires. Ceux-ci sont situés dans un stroma conjonctif appelé chorion, riche en vaisseaux sanguins.

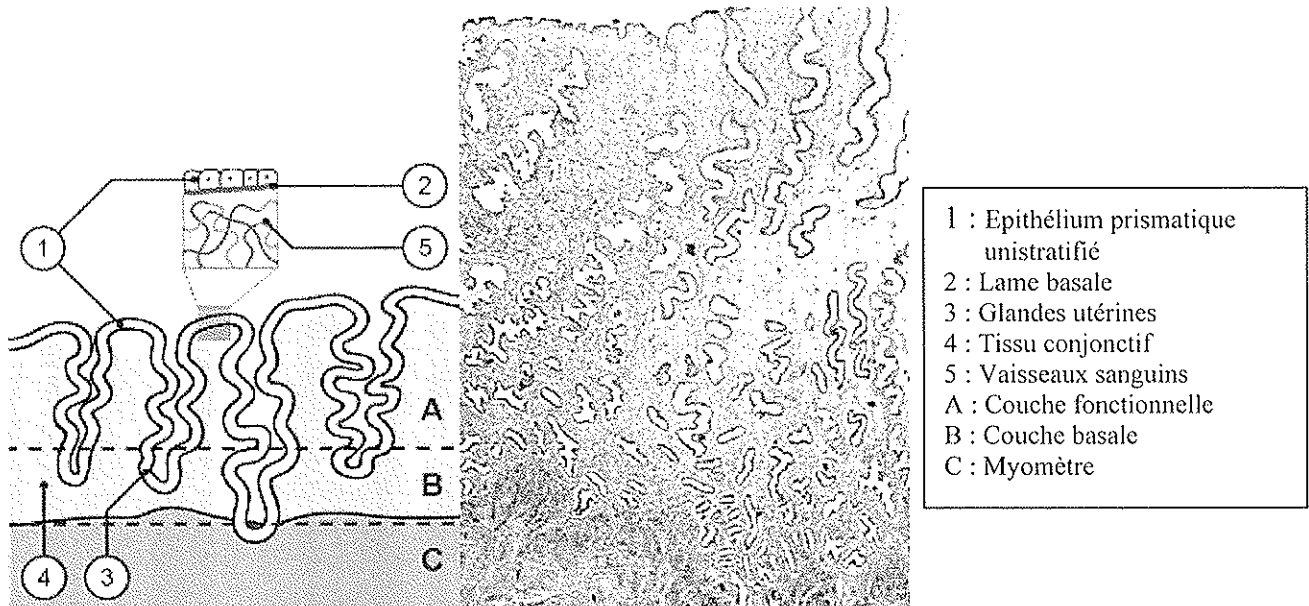


Figure 4 : Structure schématique de l'endomètre et endomètre en phase sécrétoire (7)

L'endomètre est divisé en trois couches histologiques et physiologiques :

- ✓ la **couche basale** est la couche adjacente au myomètre. Elle présente les changements les moins importants durant le cycle menstruel et n'est pas éliminée durant la menstruation ;
- ✓ une **couche intermédiaire** épaisse ou couche spongieuse, caractérisée par un stroma à apparence spongieuse ;
- ✓ la **couche superficielle**, plus mince, ou couche compacte, présente une apparence compacte.

Les deux dernières couches constituent la couche fonctionnelle.

II. Le cycle féminin

1. Le cycle menstruel

a. Généralités

Le cycle menstruel correspond à la période comprise entre deux ovulations et dure 24 à 32 jours (en moyenne 28 jours) (1) (8). C'est l'ensemble des modifications qui rendent l'appareil génital féminin périodiquement apte à l'installation d'une grossesse (8).

L'ensemble de ces modifications est lié à des fluctuations hormonales au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien (8).

Ces phénomènes sont en général silencieux, et la seule manifestation clinique du cycle est l'hémorragie menstruelle qui le termine. C'est pourquoi la menstruation constitue le seul point de repère dans la vie génitale féminine, et la durée de saignement étant variable, c'est le premier jour des règles qui a été choisi comme le premier jour du cycle menstruel (5).

Les cycles menstruels apparaissent lors de la puberté, entre 10 et 15 ans, à 12 ans et demi en moyenne. Ils s'interrompent en cas de grossesse et perdurent jusqu'à la ménopause (6).

b. Différentes phases du cycle menstruel

L'activité ovarienne au cours du cycle peut être divisée en deux phases :

- ✓ **la phase folliculaire** (qui fait suite aux règles) et qui dure jusqu'au quatorzième jour, où l'ovulation survient. Elle recouvre la période de maturation du follicule terminal ;
- ✓ **la phase lutéale** : elle persiste pendant 10 à 16 jours et se traduit par la présence d'un corps jaune.

○ **La phase folliculaire**

Les follicules, quelque soit leur stade de développement, sont constitués d'un ovocyte entouré de cellules folliculeuses et sont le siège de l'ovogenèse (2).

Les ovaires acquièrent leur capital folliculaire avant la naissance. Les 1000 à 2000 cellules souches (gonocytes primordiaux) qui sont apparues à la troisième semaine de gestation se multiplient et se transforment en ovocytes I, ayant perdu toute possibilité de multiplication. La méiose est aussitôt bloquée. A cinq mois de gestation, les ovaires contiennent six millions de follicules primordiaux. Une grande partie de ces follicules meurt avant la naissance et pendant l'enfance. A la puberté il en reste approximativement 400000 dont 0,1% soit 400 ovulera ; ce nombre diminue ensuite avec l'âge et devient quasiment nul à la ménopause, vers 50 ans (8).

Au cours de la folliculogénèse, il est possible de distinguer plusieurs étapes de maturation (9) :

- le follicule primordial
- le follicule primaire
- le follicule secondaire
- le follicule tertiaire
- le follicule de De Graaf

Lorsque la phase folliculaire d'un cycle menstruel donné débute, les follicules recrutés pour le cycle sont déjà à l'état de follicule secondaire.

➤ **Le follicule primordial**

Au moment de la naissance, tous les ovocytes primaires sont entourés par une mince couche unistratifiée de cellules épithéliales folliculaires aplaties. Celles-ci sont séparées du reste du stroma ovarien par une mince membrane basale.

➤ Le follicule primaire

L'épithélium folliculaire qui entoure l'ovocyte devient cubique ou prismatique et on observe une croissance de l'ovocyte.

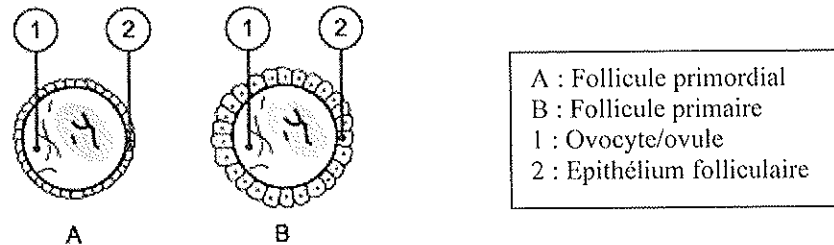


Figure 5 : Follicule primordial et primaire (9)

➤ Le follicule secondaire

Lorsque les follicules primaires persistent, ils se transforment en follicules secondaires : l'épithélium folliculaire devient pluristratifié. Ce dernier va alors former la couche granuleuse ou *granulosa*. Une couche de glycoprotéines, la zone pellucide, apparaît à ce stade entre l'ovocyte et l'épithélium. Au delà de la membrane basale, le stroma ovarien se transforme en thèque du follicule.

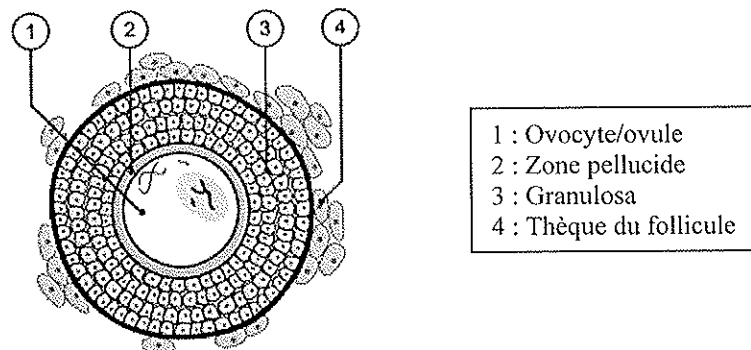


Figure 6 : Follicule secondaire (9)

➤ Le follicule tertiaire

Ils se caractérisent par l'apparition de petites lacunes remplies de liquide dont la confluence forme la cavité folliculaire (antrum) dans la granulosa.

Le tissu conjonctif autour du follicule se différencie en thèque interne bien vascularisée avec des cellules riches en lipides (production hormonale) et en une thèque externe qui forme la transition avec le stroma de l'ovaire et qui contient des vaisseaux.

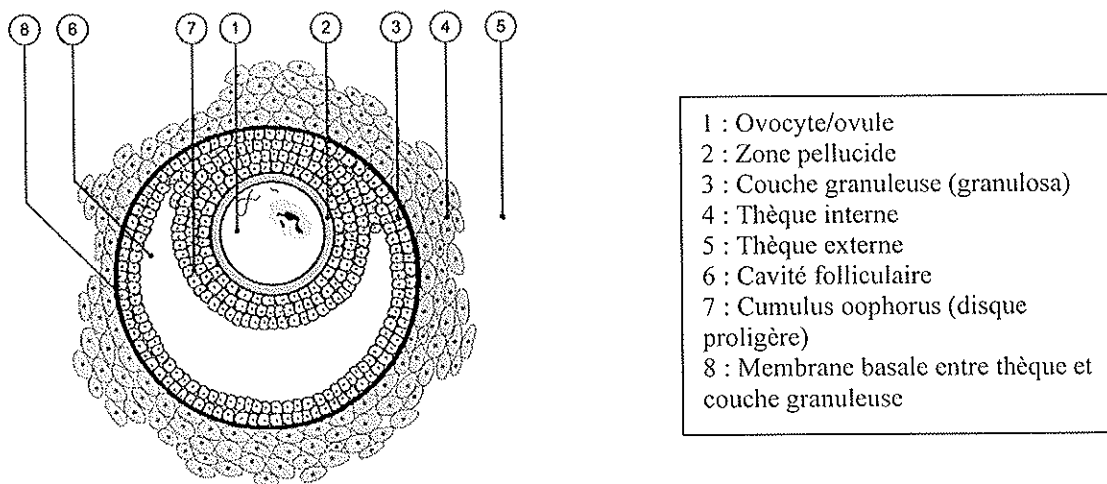


Figure 7 : Follicule tertiaire (9)

La suite de la maturation est sous le contrôle de l'hormone folliculostimulante (FSH) et de l'hormone lutéinisante (LH). Seul un follicule atteint la maturité complète et est prêt à ovuler, c'est le follicule dominant ou follicule de De Graaf. Le reste des follicules meurt (1).

➤ Le follicule de De Graaf (8)

Il est constitué de trois couches cellulaires : thèque externe, interne et *granulosa*. Dans la cavité antrale, fait saillie le *cumulus proliger* contenant l'ovocyte entouré de la *corona radiata*, cellules de la *granulosa* disposées de façon radiaire.

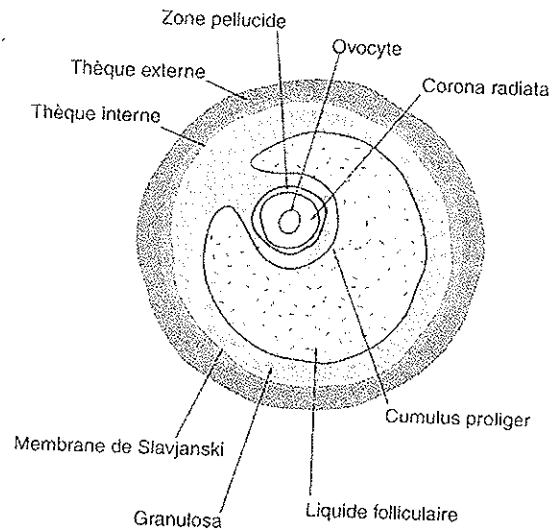


Figure 8 : Follicule de De Graaf (8)

Ce follicule qui mesure entre 20 et 28 mm de diamètre fait saillie à la surface de l'ovaire. Sous l'effet d'une décharge de LH, l'ovocyte se détache de la *granulosa* tout en restant entouré de cellules (*corona radiata*).

La rupture folliculaire apparaîtra vers la 36^{ème} heure après la décharge de LH. La zone la plus fragile de la paroi folliculaire finit par se rompre, laissant ainsi s'échapper l'ovocyte.

L'ovocyte, bloqué depuis la vie intra-utérine au stade I, reprend sa méiose et émet son premier globule polaire. Elle est suivie de la seconde division méiotique (ovocyte II) qui s'interrompt à son tour. La méiose ne prendra fin qu'après pénétration d'un spermatozoïde dans le cytoplasme de l'ovocyte. Le deuxième globule polaire se formera alors (2).

○ La phase lutéale

L'ovulation ayant eu lieu, le follicule vidé de son ovocyte subit d'importantes modifications.

Cette phase est caractérisée par l'évolution du corps jaune qui s'est formé juste au moment de la rupture du follicule ovulatoire mature. Le corps jaune résulte du plissement de la paroi folliculaire après expulsion de l'ovocyte.

Les vaisseaux de la thèque interne envahissent la *granulosa* et permettent ainsi la transformation des cellules folliculeuses en cellules lutéales : c'est le phénomène de lutéinisation.

2. Le cycle utérin

○ l'endomètre (8)

Tout au long de la vie génitale, l'endomètre va évoluer constamment sous l'action permanente des oestrogènes et de la progestérone. Il coexiste en effet dans l'endomètre deux types de récepteurs, l'un spécifique de l'oestradiol et l'autre de la progestérone.

Les oestrogènes sont capables d'agir sur un endomètre même au repos, car c'est sous l'influence de l'oestradiol qu'apparaissent ses propres sites récepteurs (5). La progestérone, au contraire, n'a aucun effet sur une muqueuse au repos. Pour que son action puisse se manifester, il faut que l'endomètre soit déjà sous influence oestrogénique.

Durant la phase folliculaire, l'endomètre augmente régulièrement d'épaisseur, avec un allongement progressif des glandes qui restent rectilignes avec une lumière vide. Les artérioles sont droites. L'aspect est dit **prolifératif** en raison de l'absence de mitoses. Ces modifications sont provoquées par l'oestradiol et s'accroissent au fur et à mesure que son taux augmente.

La phase lutéale est caractérisée par la sécrétion de glycogène dans les lumières glandulaires. Son aspect est dit **sécrétoire**. Les glandes s'allongent encore, mais la muqueuse n'épaississant plus, elles se tassent et deviennent « contournées ». Les artérioles deviennent de plus en plus spiralées (8).

○ le myomètre

La structure et la contractilité du myomètre changent tout au long du cycle. Le rythme des contractions s'accroît et leur intensité s'élève en période ovulatoire et en période menstruelle. Les prostaglandines libérées par la desquamation de l'endomètre sécrétoire augmentent les contractions et entraînent souvent une dysménorrhée.

○ le col utérin

Le col est fermé et la glaire est peu abondante pendant pratiquement tout le cycle, formant une barrière infranchissable aux spermatozoïdes. Sous l'effet du pic d'oestradiol pré ovulatoire, pendant un ou trois jours, le col s'ouvre, la glaire devient abondante, limpide, filante, caractères qui permettent l'ascension des spermatozoïdes.

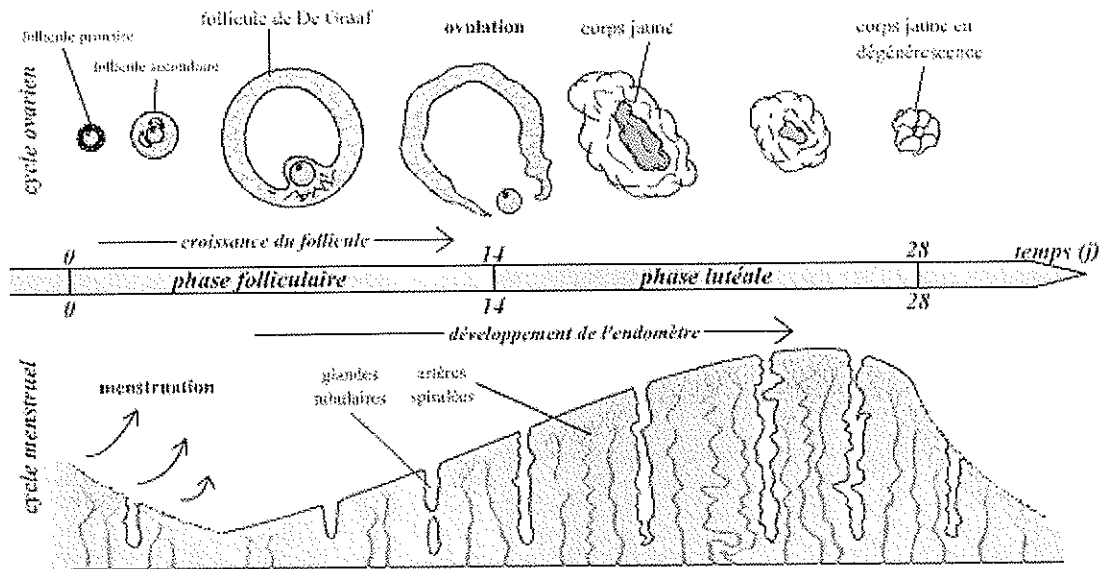


Figure 9 : Représentation schématique d'un cycle sexuel chez la femme (en l'absence de fécondation) (10)

III. Régulation hormonale du cycle menstruel

L'activité exocrine et endocrine de l'ovaire est sous la commande de l'hypophyse, elle-même sous la dépendance de l'hypothalamus. L'ensemble forme l'**axe hypothalamo-hypophysio-ovarien** dont tous les étages sont interdépendants (8).

1. L'axe gonadotrope : description

a. L'hypothalamus

L'hypothalamus est la partie du diencephale qui forme le plancher et les parois du troisième ventricule, à la base du cerveau.

L'hypothalamus agit sur l'hypophyse par l'intermédiaire d'une neurohormone, la **LH-RH** (Luteotropin Hormone-Releasing Hormone) appelée aussi **GnRH** (Gonadotropin Releasing Hormone) (8). Les neurones à GnRH prédominent dans les noyaux de l'hypothalamus antérieur et surtout dans le noyau arqué situé dans l'hypothalamus médiobasal (11).

La sécrétion de LH-RH est pulsatile : on observe un pic d'une durée d'une minute toutes les 60 à 90 minutes en phase folliculaire, toutes les 3 à 4h en phase lutéale (6). Cette neurohormone est ensuite véhiculée vers l'hypophyse antérieure ou adénohypophyse (10).

b. L'hypophyse

La GnRH stimule la sécrétion de deux hormones : (5)

- ✓ La **FSH** (Follicule Stimulating Hormone ou hormone folliculostimulante) : elle a essentiellement sous son contrôle le développement des follicules ovariens, par l'intermédiaire des récepteurs spécifiques à FSH des cellules de la granulosa.
- ✓ La **LH** (Luteinizing Hormone ou hormone lutéinisante) : elle a sous sa dépendance la sécrétion des stéroïdes ovariens, par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques situés au niveau des cellules de la thèque interne, de la granulosa puis du corps jaune. Les récepteurs à LH de la granulosa apparaissent sous l'action de la FSH.

c. Les ovaires

FSH et LH stimulent les cellules endocrines de l'ovaire. Ces cellules ovariennes sécrètent principalement deux types d'hormones : les oestrogènes et la progestérone (10).

✓ Les **oestrogènes**

Les trois principaux oestrogènes, l'oestradiol (le plus actif), l'oestriol et l'oestrone, sont des dérivés du noyau estrane comportant un cycle aromatique. Ils sont sécrétés principalement par les ovaires sous l'effet de la LH.

Durant le cycle menstruel, les oestrogènes stimulent la maturation du follicule (6).

Sur l'utérus, ils entraînent une multiplication cellulaire intense de l'endomètre dont l'épaisseur augmente ainsi qu'une prolifération des cellules du myomètre avec augmentation de leur contractilité.

Au niveau du col utérin, ils sont responsables de la sécrétion d'une glaire cervicale abondante qui est favorable à la pénétration des spermatozoïdes dans l'utérus.

Sur le vagin, ils maintiennent la trophicité de la muqueuse et son hydratation (12).

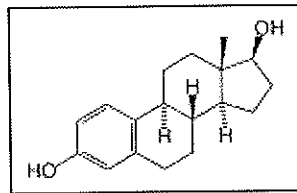


Figure 10 : Formule de l'oestradiol (6)

✓ La progestérone

Elle est synthétisée par le corps jaune, le follicule, le placenta au cours de la deuxième partie de la grossesse et par les glandes surrénales (6). La fonction essentielle de la progestérone est de préparer l'utérus à la nidation puis au maintien de la grossesse.

Au niveau de l'endomètre, elle entraîne un arrêt des mitoses provoquées par les estrogènes et est responsable de la transformation de l'endomètre prolifératif en endomètre sécrétoire.

Au niveau du myomètre, elle a une action antagoniste vis-à-vis des estrogènes se traduisant par une diminution de la contractilité utérine.

Au niveau du col utérin, elle supprime la glaire cervicale.

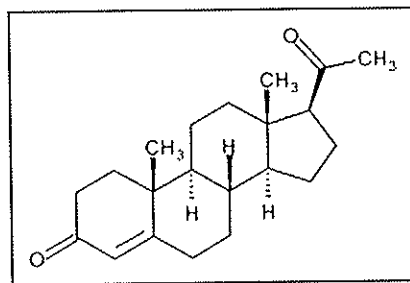


Figure 11 : Formule de la progestérone (6)

2. Contrôle hormonal du développement folliculaire

a. Variation cyclique des hormones ovariennes (5)

Lors de son recrutement, le follicule immature est constitué de cellules de la granulosa enfermées dans une sphère thécale. Les cellules de la granulosa ne possèdent que des récepteurs spécifiques de la FSH, alors que les cellules de la thèque ne possèdent que des récepteurs à la LH.

La LH stimule la stéroïdogénèse de la cellule thécale et particulièrement la transformation du cholestérol en prégnanolone, première étape des réactions qui conduiront à la synthèse des androgènes (4-androstène-dione puis testostérone et enfin estradiol). Ces stéroïdes sont transférés dans les cellules de la granulosa voisine.

L'estradiol contribue au développement et à l'accroissement des cellules de la granulosa. Le 4-androstène-dione et la testostérone sont transformés en estradiol sous l'effet de l'aromatase stimulée par la FSH.

L'estradiol, en synergie avec la FSH, stimule la multiplication des cellules de la granulosa et y détermine de nouveaux récepteurs à la FSH : ceci permet la croissance du follicule et conduit au développement de la cavité antrale remplie de liquide folliculaire.

La FSH a un deuxième effet important : elle induit sur la membrane des cellules de la granulosa l'apparition de récepteurs spécifiques à la LH : l'aromatation des androgènes en estrogènes s'intensifie, alors que l'action de la LH sur ses récepteurs ne produit pas encore de progestérone.

Au stade pré-ovulatoire, la biosynthèse de progestérone par les cellules de la granulosa débute (transformation du cholestérol en prégnéolone puis en progestérone).

Lors de l'apparition du corps jaune, les cellules de la granulosa se lutéinisent : la production de progestérone s'accroît de façon considérable, alors que l'aromatation diminue.

En phase lutéale tardive, la chute de l'estradiol permet la transition lutéofolliculaire et l'ascension progressive de FSH permettra la sélection du follicule qui deviendra ovulatoire lors du cycle suivant (11).

b. Variations cycliques des hormones hypophysaires et rétrocontrôles (2) (8) (10)

Le début de la phase folliculaire, du premier au cinquième jour, est caractérisé par un taux élevé de FSH tandis que le taux d'oestradiol est bas. La progestérone est quasiment absente.

Le faible taux d'oestradiol exerce alors, un **rétrocontrôle négatif** sur l'hypophyse, ce qui explique que les taux de LH et de FSH soient contrôlés à un niveau bas tout au long de la phase folliculaire. Ce phénomène est déterminant dans le processus de sélection du follicule dominant. En effet, le follicule capable de s'adapter à cet environnement particulièrement pauvre en LH et FSH, en développant le plus de récepteurs FSH, sera le seul à pouvoir atteindre sa maturité. Il devient le follicule dominant ou follicule de De Graff. Les autres follicules vont évoluer vers l'atrésie. A la fin de la phase folliculaire, le follicule arrive à maturité et produit d'importantes quantités d'oestradiol. Quand les oestrogènes atteignent la concentration plasmatique seuil de 200 pg/ml, ils exercent un **rétrocontrôle positif** sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Lors de l'ovulation, cette rétroaction positive induit une forte stimulation des sécrétions de GnRH, FSH et LH. Ceci conduit à un pic de LH très important et dans une moindre mesure à un pic de FSH. Le pic de LH a pour conséquence de déclencher l'ovulation. L'importante libération de GnRH finit par désensibiliser les cellules gonadotropes, il s'en suit une chute brutale de FSH et LH.

En phase lutéale, le follicule ovarien transformé en corps jaune produit de la progestérone. Cette hormone exerce une rétroaction négative sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, réduisant ainsi les sécrétions de GnRH, FSH et LH. Le taux de LH revient et reste aux valeurs basales mais reste à un niveau suffisant pour assurer la stimulation de la production de la progestérone par le corps jaune.

L'arrêt de l'activité du corps jaune entraîne une chute du taux de progestérone et donc une forte diminution de l'inhibition qu'elle exerce sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Les concentrations de FSH et de LH peuvent ainsi recommencer à augmenter : un nouveau cycle débute. En cas de fécondation, l'activité du corps jaune se maintient, évitant ainsi le démarrage d'un nouveau cycle.

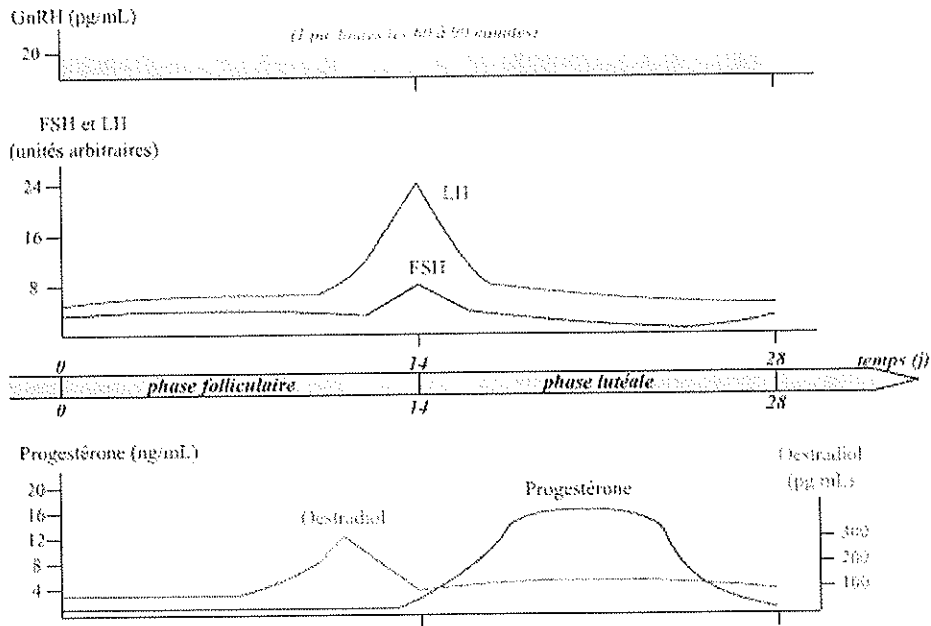


Figure 12 : Variations des hormones ovariennes et hypophysaires (10)

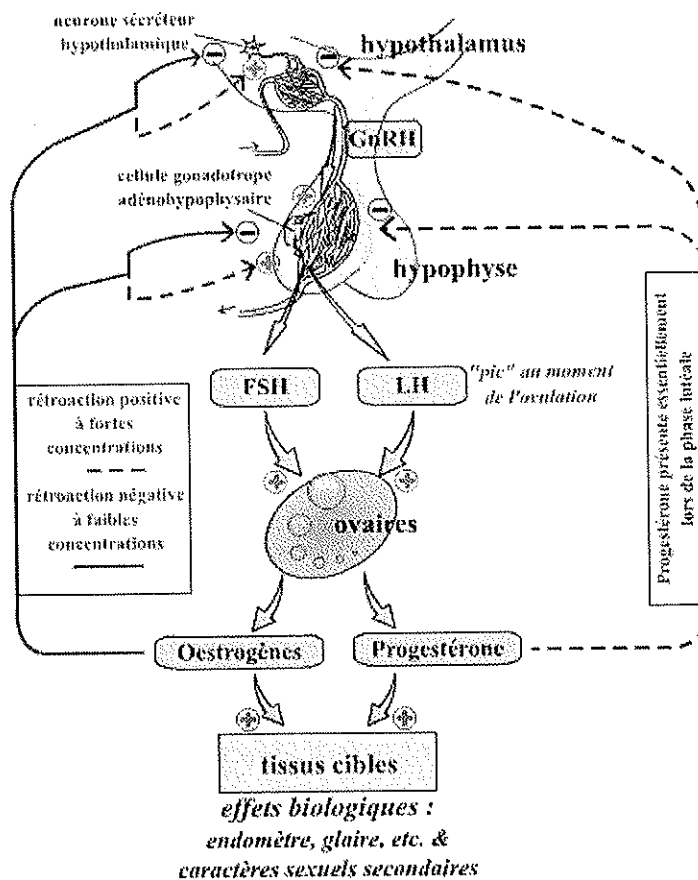


Figure 13 : Axe gonadotrope et rétrocontrôles (10)

Partie 2

L'endométriose

I. Définition

Classiquement, l'endométriose se définit comme la présence de tissu endométrial en dehors de l'endomètre et du myomètre (comportant à la fois des glandes endométriales et du stroma), principalement sur le péritoine pelvien et les ovaires, entraînant des aspects anatomo-cliniques variés (14) (15).

Si la première description histologique, compatible avec l'endométriose, a été faite dès 1860 par Von Rokitansky, le terme même d'endométriose a été proposé par Sampson en 1921 (16).

On distingue deux formes d'endométriose :

- l'endométriose externe qui correspond à la présence de tissu endométrial en dehors de l'utérus ;
- l'endométriose interne ou adénomyose qui se définit par la présence de tissu endométrial dans le myomètre. Cette forme ne sera que brièvement envisagée, constituant une entité tout à fait différente de l'endométriose externe.

Les observations cliniques permettent de discerner schématiquement :

- une endométriose « opportuniste » ou de rencontre, souvent asymptomatique, peu importante au plan lésionnel, souvent spontanément résolutive, ne nécessitant en général aucun traitement en dehors d'une éventuelle cause favorisante (par exemple malformation obstructive), considérée par certains comme un phénomène naturel, voire physiologique ;
- une endométriose « maladie », symptomatique, souvent étendue, progressive et inéluctablement récidivante, malgré de multiples essais thérapeutiques variés, qui laisse entrevoir un rôle de terrain.

II. Epidémiologie

1. Prévalence (2) (14)

L'étude de la prévalence de l'endométriose dans la population générale est rendue difficile car le diagnostic de cette affection impose non seulement la visualisation complète du pelvis par coelioscopie mais aussi la biopsie des lésions pour être certains de leur nature. Selon les groupes étudiés, selon les critères diagnostiques retenus et surtout selon l'expérience de l'investigateur dans cette pathologie, des taux très variables sont observés.

La prévalence exacte de l'endométriose dans la population féminine reste mal connue. Les estimations classiques de la prévalence ont été fournies par différents groupes d'études souffrant de biais de sélection évidents (15).

➤ Estimation en présence de pathologie gynécologique

On dénombre trois grandes séries de provenance hospitalière, toutes issues de registre des Etats-Unis (15) :

- Mac Carthy rapporte une prévalence de 6,9% chez des femmes de 15 à 44 ans ayant eu une courte hospitalisation, à partir des résumés de sortie de 3414000 maladies du système urogénital de l'année 1980.
- Boling retrouve une prévalence de 6,2% chez le personnel féminin de l'US Army ayant subi une coelioscopie ou une laparotomie de 1980 à 1985.
- Eskenazi rapporte la répartition de l'affection selon la symptomatologie qui a conduit à une intervention. Cette compilation de plus de quarante publications représente la meilleure estimation disponible : 25% en cas d'algies pelviennes, 20% en cas d'infertilité et 4% en cas de demande de stérilisation tubaire.

➤ Estimation en population générale (15)

Trois études ont tenté d'estimer la prévalence en population générale :

Auteur	Année	Population	Critères diagnostics	Total	Cas d'endométriose	Prévalence
Houston	1987	- 15-49 ans - Race blanche - Rochester (Minnesota)	- confirmation histologique - diagnostic visuel et clinique	1970 : 14472 1980 : 17231	388	3%
Vessey	1993	- 25 à 39 ans - 17 centres de planning familial - Races blanches mariées et britanniques utilisant une pilule contraceptive ou DIU	Diagnostic par coelioscopie ou laparotomie	17032	Bilan en 1990 : 313	1.8%
Kjerulff	1996	- 18 à 50 ans - Femmes interrogées entre les années 84 à 92 - National Health Interview Survey - Echantillon aléatoire	Diagnostic rapporté par les femmes enquêtées	31617	811 1666 troubles menstruels	6.9‰ cas d'endométriose 53‰ cas de troubles menstruels

Tableau 1 : Prévalence de l'endométriose dans la population générale (15)

2. Facteurs de risque de l'endométriose

a. Facteurs sociodémographiques

➤ L'âge

L'endométriose est une affection de la **femme en âge de procréer**. Les tranches d'âge où l'endométriose est la plus fréquente sont celles qui vont de 30 à 50 ans (16). Il n'a pas été montré de lien entre l'âge et la sévérité de l'atteinte endométriosique (17).

L'étude cohorte de Vessey montre une corrélation positive avec l'âge jusqu'à 44 ans : le risque relatif varie de 2,1 dans la tranche 30-34 ans à 4,5 dans la tranche 35-39 ans et 6,1 dans la tranche 40-44 ans (15).

Cette affection peut être rencontrée dans l'adolescence, soit en cas de malformations obstructives, soit chez les patientes ayant un terrain probablement plus favorable (prédisposition familiale par exemple) (16).

Des cas ont été aussi décrits en post-ménopause, mais beaucoup plus rarement : 3,7% sur un échantillon de 1000 femmes endométriosiques. Il s'agit le plus souvent de récurrences lors d'un traitement hormonal substitutif. Ces cas sont aussi fréquemment liés à une obésité : on peut évoquer alors un taux sérique d'oestrogènes supérieur lié à l'aromatisation des androgènes dans le tissu adipeux (6).

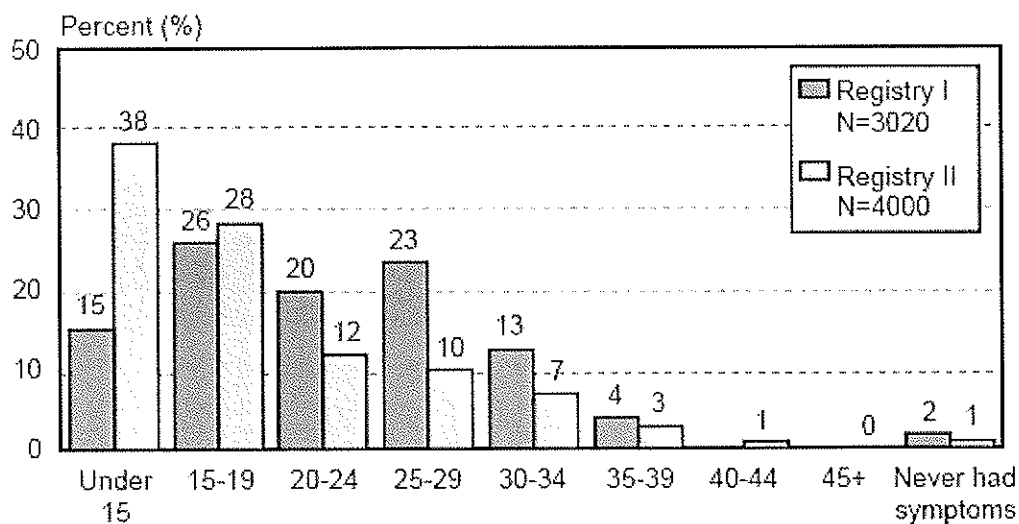


Figure 14 : Age des premiers symptômes pelviens (18)

➤ L'origine ethnique

L'étude de la prévalence est rendue difficile car la qualité des soins et la possibilité d'accéder aux investigations appropriées représentent des biais importants. L'endométriose semble être plus fréquente chez les femmes d'origine africaine que chez les femmes d'origine caucasienne. Il apparaît aussi que les asiatiques sont aussi plus touchées que les caucasiennes (16). Chez les femmes japonaises, l'incidence est double par rapport au reste de la population (17).

Aucune raison n'est aujourd'hui démontrée pour expliquer cette différence qui doit cependant être nuancée si l'on tient compte des facteurs socio-économiques et des autres variables tels

que l'âge et les attitudes culturelles différentes vis-à-vis par exemple de la maternité et de la dysménorrhée (16).

➤ Niveau socio-économique

Parmi les six études qui ont considéré ce paramètre (incluant le niveau d'éducation, la classe sociale et la profession), une seule rapporte une corrélation positive. Il reste cependant toujours le problème d'accessibilité aux structures de soins qui n'est pas correctement pris en compte (15).

b. Facteurs comportementaux

➤ Contraception

Les analyses de récentes observations épidémiologiques montrent qu'il n'existerait aucun lien entre l'utilisation de pilule contraceptive et l'endométriose. Cependant, un faible risque de développer une endométriose existerait chez les patientes utilisatrices d'une contraception intra-utérine (19).

En réduisant le flux menstruel, la pilule combinée réduit la quantité de liquide menstruel susceptible de refluer par les trompes, il paraît donc logique d'en attendre un effet bénéfique. Si la contraception orale semble « supprimer » l'endométriose durant son utilisation, elle ne semble pas prévenir son développement après l'arrêt (16).

De nombreuses études révèlent des données contradictoires entre l'utilisation d'un dispositif intra-utérin (DIU) et endométriose. Avec l'insertion d'un DIU en cuivre, on constate une augmentation de 50 à 100 % du flux menstruel et une augmentation significative de la fréquence de l'endométriose (16).

Une étude récente vient de montrer que le DIU au lévonorgestrel a un effet protecteur. On a observé une diminution des douleurs et du volume des règles après 3 mois, avec persistance dans le temps de ses effets bénéfiques (20).

➤ Hygiène génitale

L'utilisation de douches vaginales pendant les règles ne semblerait pas entraîner de risque accru d'endométriose. Par contre, une étude récente a montré que l'endométriose était plus fréquente chez les femmes ayant eu des rapports sexuels pendant les règles (17,5%) par rapport aux femmes n'ayant aucun rapport (15).

➤ Facteurs favorisant l'hypo-oestrogénie

L'utilisation protectrice du tabagisme et de l'exercice physique est connue depuis longtemps et n'a pas été remise en cause dans la littérature récente.

L'exercice physique intensif (au moins sept heures par semaine) diminue le risque relatif d'un facteur 5.

En ce qui concerne le tabagisme, une réduction du risque limitée aux grandes fumeuses (plus de vingt cigarettes par jour et qui ont commencé avant l'âge de 17 ans) a été décrite (15).

➤ Consommation d'alcool

Le risque d'endométriose augmente chez les patientes consommant de l'alcool (15).

➤ Consommation de caféine

Une relation dose-effet entre consommation de café et endométriose a été mise en évidence (15).

➤ Exposition aux dioxines

L'environnement, par le biais de dioxines, semble pouvoir favoriser la survenue d'une endométriose, mais son rôle chez l'homme n'est pas encore prouvé (21). Cette hypothèse a été formulée après que l'on se soit aperçu que l'incidence et la sévérité de l'endométriose augmentait chez les primates qui avaient été traités à la dioxine auparavant. Paradoxalement, on note que l'incidence de l'endométriose est faible, chez les femmes, qui pendant leur enfance, ont été allaitées au sein et qui, de ce fait ont probablement été exposés aux dioxines contenues dans le lait (22).

c. Facteurs constitutionnels

➤ Données morphologiques

Les données concernant la taille et le poids semblent en faveur d'un risque accru chez les femmes grandes et maigres (15). Une étude concernant 84 femmes âgées de 18 à 40 ans a été réalisée : une endométriose a été rencontrée chez 32 femmes. Les résultats de cette étude rapportent que les femmes souffrant d'endométriose étaient grandes et minces et avaient un faible indice de masse corporelle (taille en centimètres sur poids au carré). L'IMC est de 21,3 pour les femmes avec endométriose, comparé à 23,2 pour les femmes non atteintes (23).

Une autre étude fait apparaître qu'il n'existe aucune différence significative d'IMC entre les femmes avec une endométriose modérée (stade I et II de l'AFS révisée) et les femmes avec une endométriose sévère (stade III et IV de l'AFS révisée) (24).

Une étude cas-témoin mesurant le rapport entre le tour de taille et la circonférence des hanches montre une différence à la limite de la significativité entre les femmes porteuses d'endométriose et celles qui sont indemnes, les premières ayant une tendance à avoir une répartition périphérique des graisses (15).

➤ Facteurs génétiques

Sur la base de cas cliniques ou d'études, une tendance familiale et probablement génétique a été suspectée (16). Le risque de développer une endométriose pour deux personnes du premier degré (sœurs) est rapporté comme étant 4 à 8 fois supérieur à celui de la population générale. Le risque pour une sœur d'une femme atteinte d'endométriose de développer la même maladie est de 5,20 alors qu'il est diminué à 1,56 pour une cousine.

Les progrès récents en génétique résident dans une étude de 2005, effectuée chez des sœurs. Sur 1176 familles recrutées, le diagnostic d'endométriose était affirmé chez toutes les patientes par chirurgie. Une étude du génome a permis d'identifier une région de susceptibilité de l'endométriose qui serait le bras court du chromosome 20 en p13 ; cette zone doit encore être précisée afin de mieux connaître les gènes impliqués dans cette pathologie.

Des études animales et humaines supportent donc le fait qu'il existerait un facteur génétique responsable de l'endométriose même si le mode de transmission reste mal compris (25) (26).

d. Pathologies gynécologiques

➤ Anomalies congénitales du tractus génital

Les anomalies congénitales obstructives du tractus génital sont associées à des cas d'endométriose sévère chez les femmes jeunes (6).

En cas d'anomalies congénitales non obstructives, il n'y a pas plus d'endométriose que chez les femmes sans anomalies. Cependant, en cas d'utérus unicorne, la prévalence associée est généralement élevée (55%).

D'autres anomalies comme la rétroversion utérine sont suspectées d'être des facteurs de risque mais aucune étude n'a prouvé cette relation (15).

➤ Infection pelvienne

Aucune différence significative n'a été démontrée entre la fréquence des infections pelviennes chez les femmes avec ou sans endométriose (15).

➤ Dysfonction ovarienne

Certains auteurs soupçonnent un lien entre syndrome des ovaires polykystiques ou anovulation et endométriose. Aucune étude n'a été réalisée permettant d'étayer ou non cette hypothèse (15).

➤ Troubles menstruels

L'association entre certaines caractéristiques du cycle menstruel et l'endométriose a été suspectée.

Une étude portant sur la population portugaise féminine (1079 femmes) a mis en évidence le rôle favorisant de l'apparition des règles avant 12 ans (27).

Les femmes ayant des cycles courts (inférieurs à 27 jours) et des menstruations de longue durée (supérieure à 8 jours) ont un risque double de développer une endométriose (17).

En ce qui concerne les dysménorrhées, il a été distingué trois niveaux de sévérité (légère, modérée, sévère) pour lesquelles le risque varie respectivement de 1,7 à 3,4 et 6,7 ; toutes ces valeurs étant significatives (15).

e. Antécédents obstétricaux

Une première grossesse tardive serait susceptible d'accroître le risque d'endométriose probablement par augmentation de l'exposition à des cycles menstruels. Le risque d'endométriose semble, en plus, diminuer avec la parité (15).

III. Physiopathologie

1. Les différentes théories

a. Théorie de l'implantation

Proposée pour la première fois en 1927 par Sampson, elle est aujourd'hui la plus largement acceptée pour expliquer la genèse de l'endométriose : implantation d'endomètre ectopique après reflux de sang menstruel transtubaire dans la cavité abdomino-pelvienne (28).

Chez la souris, deux expériences de transplantation de sang menstruel ont permis d'observer que l'implantation s'effectuait 24 heures après la transplantation d'endomètre menstruel.

Il a été démontré que l'implantation de l'endomètre dépendait de l'association des cellules stromales (responsable du processus d'adhésion) et des cellules glandulaires (impliquées dans la croissance des lésions) (29).

Par cette théorie, l'installation de la maladie endométriosique suivrait plusieurs étapes - reflux, adhésion, protéolyse, prolifération, angiogenèse et inflammation - toutes ces étapes étant caractérisées par des lésions anatomiques variées (15).

L'absence de récurrence après ablation de l'endomètre est en faveur d'un rôle majeur de l'endomètre ectopique dans la genèse de l'endométriose (30).

Cette théorie permet donc de comprendre les localisations préférentielles de l'endométriose au niveau des trompes, des ovaires, du cul-de-sac de Douglas. Elle n'explique cependant pas les localisations extra-pelviennes, pleurales par exemple (31).

Le reflux menstruel est un phénomène physiologique observé chez 76 à 90 % des femmes, or seule 5% de la population féminine est concernée par l'endométriose. D'autres facteurs interviennent donc (15).

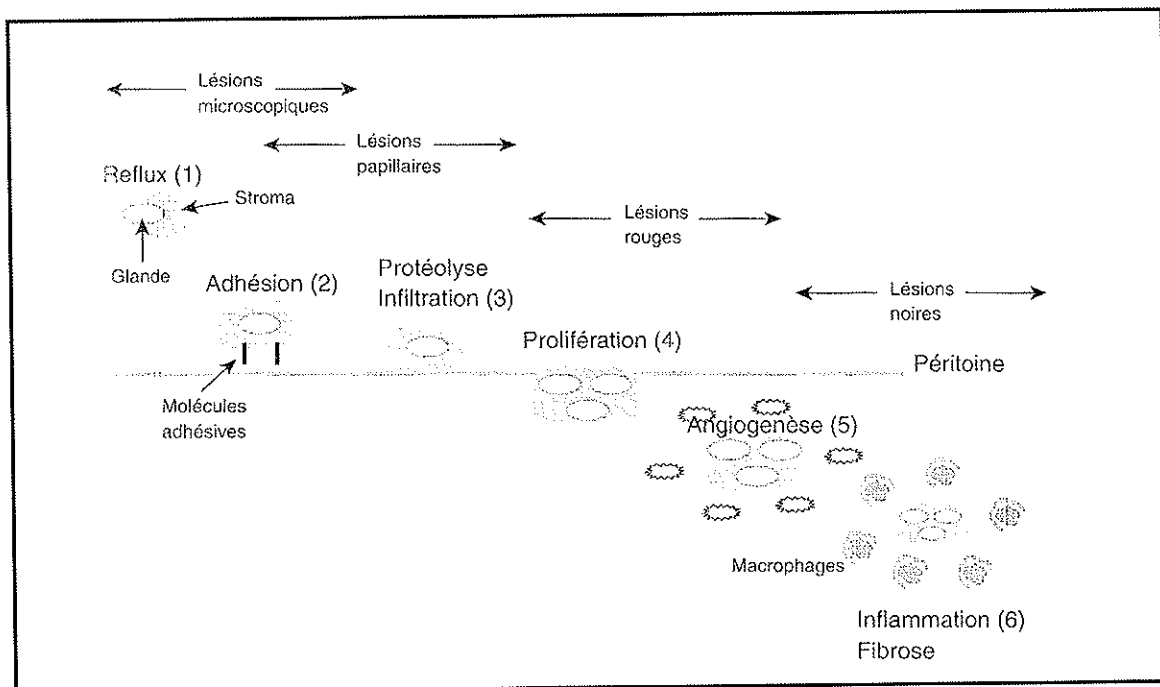


Figure 15 : Reflux menstruel d'endomètre suivi d'implantation et de cicatrisation. Corrélations anatomiques (15)

b. Théorie de métaplasie coelomique

Cette théorie a été émise dès 1870 par Waldeyer et par Meyer en 1923 (15).

Cette théorie s'explique par le fait que l'épithélium germinatif ovarien et le mésothélium péritonéal sont des tissus analogues et de même origine embryologique. En effet, ils dérivent tous les deux de l'épithélium coelomique (32).

A la sixième semaine de développement, les embryons possèdent, quel que soit leur sexe, deux systèmes pairs de conduits génitaux : les canaux de Wolff et les canaux de Müller.

Les voies génitales se développent essentiellement à partir des canaux de Müller, les canaux de Wolff régressant presque en totalité.

La première ébauche du canal de Müller est un épaissement externe de l'épithélium coelomique. Les canaux de Müller vont former les trompes, l'utérus et les deux tiers supérieurs du vagin. L'épithélium des canaux de Müller donne les épithéliums sécrétoires et ciliés des trompes et de l'endomètre, ainsi que l'épithélium pavimenteux stratifié de la partie supérieure du vagin. Le mésenchyme entourant le canal de Müller donne naissance aux muscles lisses des voies génitales féminines, notamment au myomètre (33).

Selon cette théorie, il existerait dans les feuilletts péritonéaux des cellules indifférenciées capables de « métaplasie endométriale ». On peut aussi penser que le péritoine est formé de cellules plus différenciées mais ayant conservé une capacité de dédifférenciation (32).

Ceci expliquerait les localisations des lésions endométriosiques là où l'on trouve du mésothélium : ovaire, péritoine mais aussi plèvre (6).

Cette théorie expliquerait également certaines formes rares d'endométriose : endométriose pré-pubertaires et post-ménopausique, endométriose masculine. En effet, chez l'homme, l'endométriose a été décrite qu'au niveau de l'utricule prostatique, analogue embryologique de l'utérus. Ces hommes étaient traités par des oestrogènes pour un cancer de la prostate (34).

Ces deux théories représentent les tentatives les plus connues d'explication de l'endométriose.

c. Théorie d'induction

Cette théorie a pour hypothèse que l'endomètre refluant dans la cavité péritonéale libérerait des facteurs de croissance et des cytokines capables d'induire la métaplasie des séreuses ovariennes et péritonéales (28).

De nombreux travaux ont démontré les liens qui existeraient entre l'endométriose et une déficience du système de défense immunitaire : les femmes ayant un reflux menstruel mais non atteintes d'endométriose seraient protégées par des mécanismes encore inconnus, dont l'un pourrait être une réponse immunitaire physiologique. Il existerait une activité naturelle

macrophagique qui permettrait d'éliminer les cellules endométriales déplacées dans le liquide péritonéal (15).

d. Théorie métastatique

La dissémination par voie lymphatique ou vasculaire des cellules endométriosiques est une théorie permettant de comprendre le développement de lésions endométriosiques à distance (comme les poumons ou le cerveau). La fréquence est estimée à 5% des lésions endométriosiques (35).

Ceci serait possible anatomiquement puisqu'il a été montré un vaste réseau lymphatique entre l'utérus, les ovaires, les trompes, les nodules lymphatiques vaginaux, les reins et l'ombilic (6).

e. Théorie des résidus embryonnaires

Elle prolonge de la même façon la théorie métaplasique : l'endométriose serait le résultat d'une différenciation de tissu embryonnaire en tissu endométrial fonctionnel (31).

f. Théorie composite

Elle correspond à une combinaison des deux principales théories concernant l'endométriose. Les lésions péritonéales s'expliqueraient par la théorie de Sampson alors que les localisations ovariennes seraient secondaires à une métaplasie coelomique (31).

On s'aperçoit donc qu'aucune théorie n'est satisfaisante à elle seule. L'endométriose est une pathologie très complexe dont l'origine est sûrement multifactorielle. Ceci nous amène donc à parler de facteurs qui vont permettre à l'endométriose de se développer que chez certains sujets seulement.

2. Facteurs influençant le développement de l'endométriose

a. Anomalies hormonales

Depuis quelques années, des altérations moléculaires ont fait la preuve qu'elles pourraient favoriser la genèse et la progression de l'endométriose (36).

➤ Surexpression de l'aromatase

La surexpression de l'aromatase au niveau de l'endomètre ectopique va provoquer une synthèse locale accrue d'oestrogènes dans le tissu pathologique (36).

Cette enzyme est responsable de la conversion de l'androstènedione en estrone et de la testotérone en estradiol (37). Les estrogènes stimulent ensuite l'activité de la cyclooxygénase 2 (COX 2), ce qui entraîne la libération de prostaglandines, proinflammatoire (PGE2) (38).

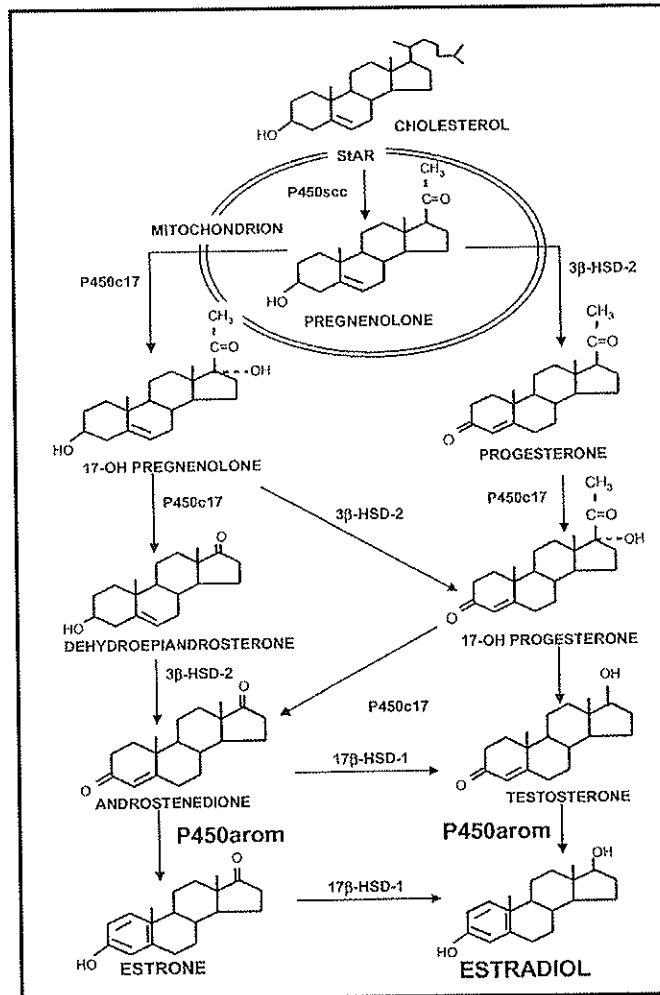


Figure 16 : Synthèse des œstrogènes (39)

L'aromatase est exprimée dans de nombreux tissus : ovaires, tissus adipeux, peau et cerveau (36). Le tissu endométrial normal n'exprime pas cette enzyme (32).

➤ **Déficiencia en 17 β hydroxystéroïde deshydrogénase de type 2**

Cette enzyme catalyse la transformation de l'œstradiol en œstrone, moins actif. Ceci entraîne donc une augmentation locale de la concentration d'œstrogènes synthétisés (37).

Les concentrations élevées de prostaglandines et d'œstrogènes sont responsables de la prolifération, de la migration, de l'angiogénèse et de la résistance à l'apoptose (40).

b. Facteurs immunologiques

Les modifications des conditions immunologiques locales sont de plus en plus étudiées et semblent jouer un rôle important dans la genèse, le développement et la persistance des lésions endométriosiques. L'endométriose s'accompagnerait d'anomalies de l'immunité cellulaire et humorale (15).

Sont observés (41) :

- une production accrue de certaines cytokines (IL-1, IL-6, TNF α)
- une activation des macrophages mais leur pouvoir cytotoxique est diminué
- des anomalies au niveau des lymphocytes T et B, des taux élevés d'Ig A, Ig M et Ig G ont fait suggérer à une hypothèse auto-immune
- une diminution de l'activité des cellules natural killer (NK)

c. Facteurs vasculaires : endométriose et angiogenèse

L'angiogenèse se définit comme la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants (15). Il semble évident que l'angiogenèse joue un rôle clé dans l'implantation et le développement de tissu ectopique dans l'endométriose.

Le principal facteur angiogénique retrouvé dans le liquide péritonéal au cours de l'endométriose est le VEGF (42). Les lésions endométriosiques les plus actives et probablement les plus aptes à progresser sont les plus vascularisées (43).

d. Facteurs de croissance

Ils peuvent être soit produit par le tissu endométriosique lui-même, soit provenir de différentes sources, mais principalement des macrophages activés, présents dans le liquide péritonéal. Ils sont nombreux, on peut citer : l'EGF (Epidermal Growth Factor), le TGF β (Transforming Growth Factor) et les M-CSF (Macrophage Colony Stimulating Factor) (43).

Tous ces facteurs de croissance sont retrouvés à des concentrations élevées dans le liquide péritonéal des femmes avec endométriose (41).

IV. Anatomopathologie

1. Lésions typiques

a. Implants endométriosiques

Les nodules simples ou implants endométriosiques sont de petites lésions qui se greffent sur le péritoine, les ovaires ou les trompes. Ils peuvent être superficiels ou profonds. Ils se présentent sous la forme de petites lésions variablement noirâtres (formes plus anciennes), rouges (formes hémorragiques) ou blanches (fibrose) selon leur degré d'évolution et selon la réaction scléreuse qu'ils ont entraîné. Leur extension est très variable allant de rares lésions millimétriques à un véritable tapis de lésions (44).

L'endométriose profonde est habituellement définie comme toute lésion dont la pénétration dans l'espace sous-péritonéal atteint ou dépasse 5 millimètres. Cette définition englobe toutes les formes d'endométrioses infiltrantes touchant l'appareil digestif ou urinaire et celles siégeant sur les ligaments utéro-sacrés (45).

b. Kystes ovariens ou endométriomes

Les lésions kystiques sont retrouvées plus fréquemment au niveau ovarien, plus rarement au niveau du péritoine. Ces kystes peuvent avoir les mêmes couleurs que les implants selon leur ancienneté, allant du rouge (hémorragique) au brun.

Leur taille est variable : superficiels, ils dépassent rarement un à deux centimètres, profonds, ils peuvent dépasser les dix centimètres. Ils contiennent un liquide hématique épais, le plus souvent brunâtre, faisant évoquer l'aspect du chocolat (43).

Ces kystes sont dus à l'inclusion progressive d'un nodule situé initialement à la surface de l'ovaire. Les périodes cycliques d'inflammation finissent par entraîner une fibrose rétractile autour de ce nodule, qui invagine celui-ci dans le parenchyme ovarien. Une fois enchâssé dans l'ovaire, ce nodule continue ses phénomènes de maturation et de desquamation cyclique ; il constitue ainsi progressivement un liquide de sang et de débris cellulaires caractéristiques des endométriomes. Par ailleurs, ce kyste entraîne des réactions d'inflammation et de fibroses sévères. A terme, il n'existe plus de plan de clivage entre le kyste et l'ovaire (6).



Figure 17 : Endométriome dont la libération entraîne la fuite d'un liquide évocateur (46)

c. Adhèresces

Les adhésions se définissent par des accolements anormaux entre deux organes. Par exemple, la trompe gauche et le sigmoïde sont naturellement en contact mais sans être collés l'un à l'autre. L'endométriose peut engendrer des adhésions sous les ovaires, entre les ovaires, l'utérus, les trompes, l'intestin... Ces adhésions peuvent perturber la fonction des trompes (44).

Elles sont souvent rencontrées au contact des différentes lésions, représentant soit une réaction de défense pour limiter l'extension d'un processus (par exemple en cas d'endométriome ovarien), soit des lésions authentiquement endométriosiques (43).

2. Autres lésions

A côté des lésions typiques de l'endométriose, deux groupes de lésions ont été identifiées : les lésions atypiques, non pigmentées, et les lésions microscopiques.

Les principales lésions atypiques décrites sont des lésions rouges (pétéchiales, vésiculaires, polypoïdes), des vésicules claires, des plaques blanches, des cicatrices, des poches péritonéales ou des zones décolorées en jaune brun (47).

L'hypothèse communément admise est que les lésions actives et débutantes sont rouges et inflammatoires, qu'au fur et à mesure des cycles et des saignements elles deviennent pigmentées (lésion dite « typique ») avec une part de fibrose qui augmente jusqu'à arriver aux lésions blanches fibreuses (47).

Des lésions endométriosiques péritonéales microscopiques ont été mises en évidence par microscopie électronique à balayage au niveau du péritoine d'aspect normal macroscopiquement, chez des femmes présentant une stérilité inexplicée. Divers types de lésions microscopiques ont été décrites : polypes, implants intra-péritonéaux et lésions sous-péritonéales (15).

3. Cas particulier : l'adénomyose

L'adénomyose est une pathologie classique de l'interface myomètre-endomètre. Elle est définie par la présence de glandes endométriales en position ectopique au sein du myomètre, à des profondeurs variables. Elle résulterait d'une invagination de glandes endométriales dans le myomètre ou alors d'une métaplasie à partir de cellules mésenchymateuses situées dans le myomètre. L'adénomyose et l'endométriose constituent deux entités distinctes (48).

✓ Epidémiologie

L'adénomyose affecterait principalement les multipares, surtout dès la péri ménopause. L'incidence de la maladie varie de 5 à 70 % des hystérectomies, avec une fréquence moyenne de 39 %. L'adénomyose serait favorisée par d'éventuels traumatismes comme une césarienne,

des curetages ou une myomectomie. Il existerait une prédisposition génétique à la maladie (48).

✓ Symptomatologie

Les signes sont hémorragiques dans 60 % des cas : ménorragies d'aggravation progressive, avec anémie, résistantes aux traitements hémostatiques ou aux progestatifs. On peut observer une dysménorrhée et une dyspareunie (49).

✓ Diagnostic

Le diagnostic d'adénomyose est souvent posé après hystérectomie. L'examen clinique retrouve un utérus augmenté de volume. Le diagnostic paraclinique repose sur l'hystérographie, l'échographie et plus rarement l'hystérocopie (49).

Le diagnostic différentiel est celui des ménométrorragies : fibromes, hyperplasie et polypes. En post ménopause, on doit éliminer avant tout un cancer de l'endomètre.

✓ Traitement

Les traitements médicaux proposés sont comparables à ceux utilisés dans l'endométriose et visent à empêcher la stimulation hormonale du tissu ectopique et à induire une atrophie endométriale (48).

V. Localisations

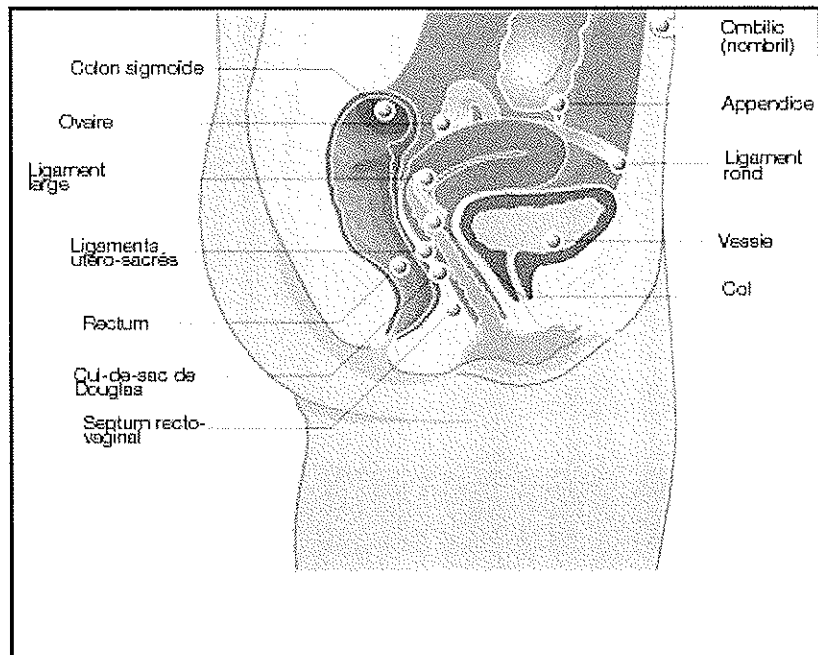


Figure 18 : Localisations les plus fréquentes de l'endométriose (50)

1. Localisations pelviennes

Les implants sont le plus souvent rencontrés au niveau des ovaires, du péritoine pelvien, des culs de sac antérieurs et postérieurs, du ligament large et des ligaments utéro-sacrés. Les trompes peuvent également être touchées, plus rarement. On note une prédominance latérale à gauche des lésions, en ce qui concerne les trompes, les ligaments larges et les ligaments utéro-sacrés (43).

2. Localisations extra-pelviennes

Au niveau de la vulve et du périnée, les lésions endométriosiques se développent en général au niveau des cicatrices d'interventions chirurgicales locales, comme l'épisiotomie.

Le vagin et le col utérin peuvent être touchés : les lésions du col utérin sont souvent secondaires à une intervention ou des traumatismes locaux, comme une électrocoagulation (43).

3. Autres localisations

Les localisations digestives sont les plus fréquentes ; elles représentent 1 à 2 % des endométrioses tous sites confondus (6). Elles siègent surtout en aval du diverticule de Meckel et sont souvent asymptomatiques ; mais il existe des formes aiguës occlusives (43).

Les localisations urinaires concernent principalement la vessie qui représente environ 84 % des lésions urinaires mais moins de 1 % de toutes les endométrioses. Les lésions endométriosiques touchant l'uretère sont rencontrées dans 1 à 11 % des femmes chez lesquelles une endométriose est présente et elles sont le plus souvent unilatérales (45).

Les autres localisations sont plus exceptionnelles, qu'il s'agisse des poumons ou de la plèvre, du revêtement cutané de la paroi abdominale, de l'appareil musculo-squelettique ou du système nerveux central.

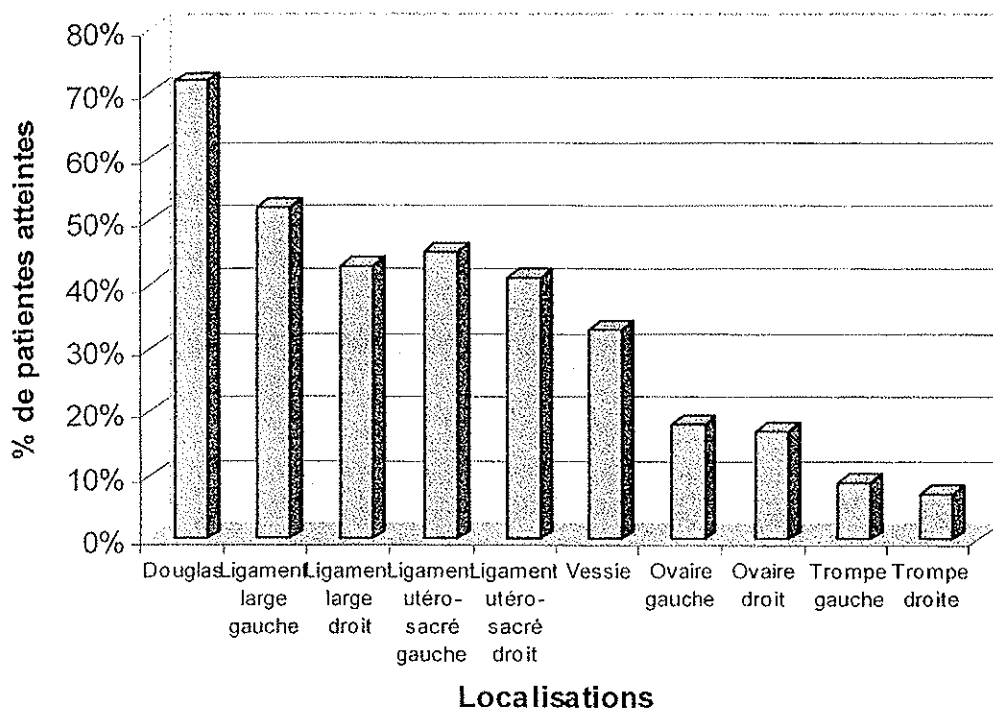


Figure 19 : Distribution anatomique de l'endométriose (6)

VI. Classification

Devant le très grand polymorphisme de l'endométriose, on a recherché des classifications afin de déterminer le degré d'atteinte et d'en suivre l'évolution.

1. Classification de l'AFS (15) (6)

La classification révisée de l'American Fertility Association (ou rAFS) est la classification de référence de l'endométriose. On évalue le degré d'extension des lésions lors d'une coelioscopie.

A chaque type de lésions (péritonéale, ovarienne, tubaire) sont affectés des points qui sont d'autant plus élevés que la taille des lésions est importante. Les stades sont classés par addition des points pour former un score.

L'avantage de cette classification est qu'elle est très complète puisque tous les foyers sont répertoriés.

Les principales critiques à son encontre sont la grande subjectivité de l'examen visuel, avec une variabilité inter et intra-observateur. Cette classification a une faible valeur pronostique. Elle a été conçue dans le seul but d'évaluer le retentissement de l'endométriose sur la fertilité.

1 - Lésions péritonéales

Ne coter que la lésion la plus sévère (superficielle ou profonde)

Péritoine	Superficielles	Profondes
< 1 cm	1	2
1 à 3 cm	2	4
> 3 cm	4	6

2 - Lésions ovariennes

Ne coter que la lésion la plus sévère et ajouter les scores des ovaires droit et gauche

Ovaire droit	Superficielles	Profondes
< 1 cm	1	4
1 à 3 cm	2	16
> 3 cm	4	20
Ovaire gauche	Superficielles	Profondes
< 1 cm	1	4
1 à 3 cm	2	16
> 3 cm	4	20

3 - Adhérences annexielles selon la circonférence

ajouter les scores des ovaires droit et gauche et des trompes droite et gauche

Ovaire droit	Superficielles (ou transparentes)	Profondes (ou opaques)
< 1/3	1	4
1/3 à 2/3	2	8
> 2/3	4	16
Ovaire gauche	Superficielles (ou transparentes)	Profondes (ou opaques)
< 1/3	1	4
1/3 à 2/3	2	8
> 2/3	4	16

Trompe droite	Superficielles (ou transparentes)	Profondes (ou opaques)
< 1/3	1	4*
1/3 à 2/3	2	8*
> 2/3	4	16
Trompe gauche	Superficielles (ou transparentes)	Profondes (ou opaques)
< 1/3	1	4*
1/3 à 2/3	2	8*
> 2/3	4	16
* Si le pavillon de la trompe est complètement immobilisé (adhèrent sur toute la circonférence), compter 16		

4 - Oblitération du Douglas

Partielle	4	
Totale	40	
Calcul du score AFSR		
1 - Lésions péritonéales	=	
2 - Lésions ovariennes	=	
3 - Lésions annexielles	=	
4 - Oblitération du Douglas	=	
Stade de l'endométriase	Degré de sévérité	Score AFS
Stade I	endométriase minime	1 – 5
Stade II	endométriase modérée	6 – 15
Stade III	endométriase moyenne	16 – 40
Stade IV	endométriase sévère	> 40

Tableau 2 : Classification révisée de l'AFS (6)

2. Classification FOATI

Le groupe d'étude de l'endométriase (GEE) a mis au point dans les années 90 la classification FOATI.

Trois facteurs principaux ont été retenus :

- F : Foyer : implants péritonéaux
- O : Endométriome ovarien
- A : Adhérences

Trois facteurs additionnels sont aussi à considérer :

- T : Localisation tubaire
- I : Aspect inflammatoire
- CDS : Cul-de-sac

Les localisations extra génitales peuvent s'ajouter aux facteurs additionnels (E pour digestives, U pour urinaires).

La formule très simple FOATI traduit l'image, la topographie de l'ensemble des lésions constatées et leur gravité à un moment précis de la maladie. Elle prend en compte les résultats de toutes les explorations (échographie, hystérosalpingographie, IRM). Elle tient compte de l'inflammation qui est présente à tous les stades de l'endométriose. Cette classification possède une valeur pronostique prédictive sur la fertilité certaine pour les facteurs adhérentiels et tubaires. La valeur pronostique n'est cependant pas évidente pour les facteurs péritonéaux et ovariens (15).

Facteurs principaux				
Grades >	0	1	2	3
• F foyer - péritoine diamètre cumulé	Sans lésion	< 1 cm	1 - 5 cm	> 5 cm ou profond
• O endométriome ovarien mensuration par échographie ou autre imagerie	Sans lésion	< 1 cm	1 - 5 cm	> 5 cm ou bilatéral
• A adhérences avant toute lyse	Sans lésion	Mobilité de la trompe et l'ovaire conservée	Conservation partielle de la mobilité de la trompe et/ou l'ovaire	Absence de mobilité de la trompe et/ou l'ovaire
Facteurs additionnels				
• T trompe à l'hystérosalpingogra- phie ou autre imagerie	Sans lésion	Occlusion partielle (proximale ou distale)	Occlusion totale d'un côté + partielle de l'autre	Occlusion totale bilatérale et permanente
• I inflammation :				
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ + Si hypervascularisation ▪ + si saignement au contact ▪ + si > 50 % de lésions rouges ou autres marqueurs 		
• CDS (cul-de-sac)	Sans lésion	Lésions superficielles des ligaments utéro- sacrés	Lésions profondes des ligaments utéro- sacrés	Atteinte du septum rectovaginal
• Autres :				
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ E : intestins ▪ U : urinaires 		
Résultats :			Localisation	F O A T I

Tableau 3 : Classification FOATI du groupe d'étude de l'endométriose (6)

VII. Les symptômes

Les symptômes de l'endométriose sont multiples et dépendent davantage de la localisation des lésions que de leur gravité. Leur caractéristique principale est la **cyclicité**. Il faut cependant rappeler que de 25 à 50 % des lésions (en général les plus légères mais aussi parfois les kystes ovariens) sont parfois asymptomatiques et découvertes soit lors d'un examen clinique, d'une échographie demandée pour une autre raison ou d'une coelioscopie pour un bilan de stérilité par exemple (43).

1. Les douleurs

Les phénomènes douloureux dominent la symptomatologie de cette affection avec les classiques « 5D » : dysménorrhée, dyspareunie, douleur pelvienne chronique, défécation douloureuse et dysurie.

Les caractéristiques principales et typiques sont la cyclicité, la progressivité, le caractère provoqué (51).

COMMUNS	NON RARES	OCCASIONNELS	RARES
Dysménorrhée	Métrorragies	Hématurie	Abdomen aigu
Infertilité	Dysurie	Rectorragies	Hémoptysie
Dyspareunie	Lombalgies	Algie ombilicale	Occlusion digestive
Algies pelviennes	Dyschésie	Saignement vaginal	Hydronéphrose
	Ténesme		

Tableau 4 : Symptômes associés à l'endométriose selon leur fréquence (43)

L'intensité et le caractère de la douleur dépendent de plusieurs facteurs : type, nombre et localisations des implants, degré de la profondeur de l'infiltration et stade de l'endométriose (52).

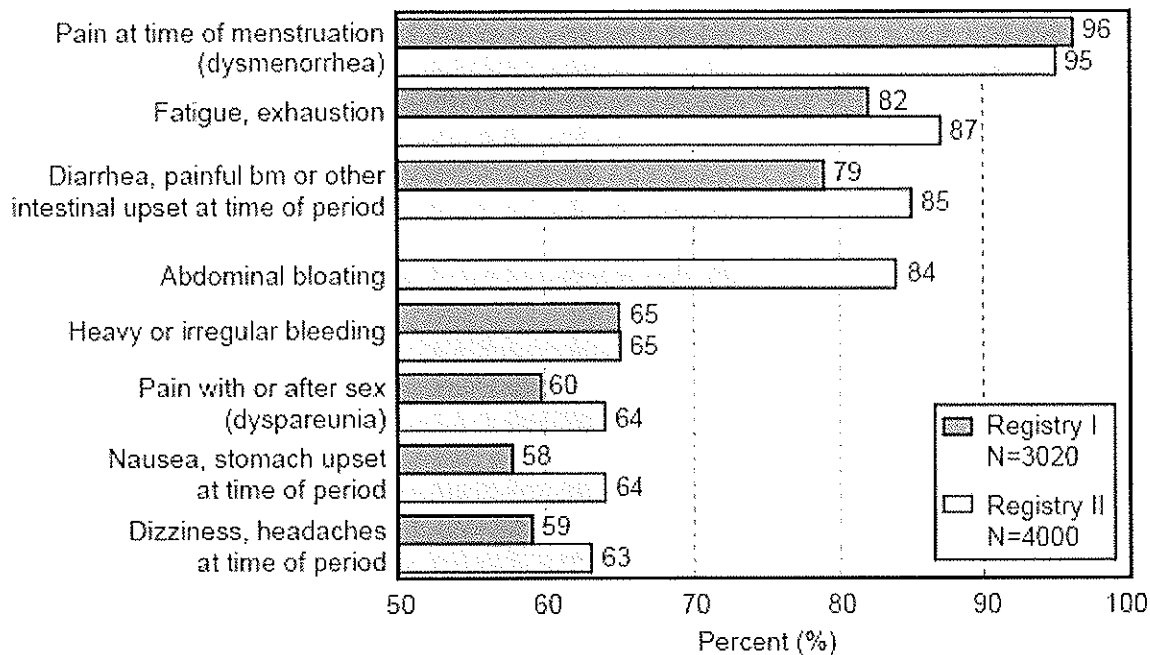


Figure 20 : Symptômes les plus fréquemment rapportés dans l'endométriose (18)

a. La dysménorrhée

Dysménorrhée : trouble de la menstruation, en particulier les menstruations pénibles et douloureuses

Typiquement, il s'agit d'une dysménorrhée secondaire, d'installation tardive au deuxième jour des règles, s'aggravant progressivement, localisée plutôt latéralement avec une sensation de douleur profonde rapportée par les patientes.

La dysménorrhée représente un facteur de risque pour l'endométriose et ce d'autant plus qu'elle est sévère. Cependant, il ne faut pas se restreindre à ses caractères pour évoquer une endométriose (51).

b. La dyspareunie

Dyspareunie : coït difficile ou douloureux chez la femme

La dyspareunie est aussi un symptôme commun. Elle est rencontrée en cas d'atteinte des ligaments utéro-sacrés et surtout en cas de lésions profondes de la cloison recto-vaginale.

Il est parfois observé une accentuation en phase péri-menstruelle. La dyspareunie est fortement corrélée à l'endométriose quel qu'en soit le stade (43).

c. Les douleurs pelviennes chroniques

Pelviennes, abdominales, lombaires ou sacrées, elles sont exacerbées en période péri-ovulatoire ou péri-menstruelle. Le caractère cyclique permet d'évoquer le diagnostic. Peuvent s'y associer des irradiations postérieures rectales (défécation douloureuse menstruelle) ou antérieures avec dysurie (49).

d. La dyschésie

Dyschésie : défécation difficile ou douloureuse

Elle peut s'accompagner d'autres signes digestifs (diarrhée, constipation, rectorragies). On retrouve souvent une recrudescence menstruelle (6) (49).

e. La dysurie

Dysurie : miction difficile ou douloureuse

Ce signe, qui peut égarer le diagnostic, doit au contraire y faire penser, surtout s'il a un caractère cyclique. L'existence de signes fonctionnels urinaires semble être corrélé à l'existence de nodules vésicaux (53).

Ces signes urinaires et digestifs sont souvent frustrés et ils disparaissent classiquement en dehors de la période menstruelle (53).

f. Causes de la douleur

De nombreuses recherches ont été conduites pour essayer de comprendre les mécanismes physiopathogéniques.

En ce qui concerne les lésions d'endométriose profondes, les douleurs sont probablement en rapport avec la compression ou l'infiltration des nerfs de l'espace pelvi-sous péritonéal par les lésions d'endométriose profonde (54). De ce fait, les symptômes douloureux causés par l'endométriose profonde sont spécifiques de l'atteinte d'une localisation anatomique précise ou d'un organe précis : ces symptômes sont ainsi qualifiés de douleurs localisatrices. Ces douleurs sont, pour la majorité d'entre elles, de type mécanique et provoquées : la mobilisation des organes affectés par les lésions d'endométriose profondes va déclencher ou exacerber la douleur (54).

Il a été montré l'importance de la corrélation entre la profondeur d'infiltration et l'existence de douleurs. Plus la lésion est profonde, plus la symptomatologie douloureuse est importante (53).

Les implants péritonéaux superficiels sont susceptibles d'entraîner des douleurs quand ils saignent, par les substances qu'ils libèrent (prostaglandines, histamine), par l'inflammation associée du péritoine de voisinage et par la fibrose secondaire du péritoine (51). L'endométriose superficielle peut donc être à l'origine d'algies pelviennes qui seraient le plus souvent fonctionnelles à type de dysménorrhée (6).

Les adhérences sont responsables de phénomènes douloureux par la traction qu'elles entraînent sur les structures auxquelles elles sont reliées, par la fibrose et la rétraction péritonéale associée (43). Lorsque les adhérences touchent les ovaires et le cul-de-sac du Douglas, elles sont responsables d'une rétroversion fixée, source de dysménorrhée et de dyspareunie. Lorsque ces adhérences concernent le colon et le sigmoïde, il peut exister des douleurs spasmodiques à type de coliques, dyschésies ou bien des dyspareunies (6).

La responsabilité des endométriomes dans la symptomatologie douloureuse est très controversée dans la littérature. Ce qui est certain, même si c'est une éventualité rare, c'est

que la rupture d'un endométriome entraîne une symptomatologie douloureuse intense liée à la rupture (6).

Implants	50%
Adhérences	25%
Endométriomes	50%
Lésions profondes	>90 %

Tableau 5 : Incidence estimée de la douleur selon les lésions (51)

2. L'infertilité

a. Epidémiologie

Près de 60 % des patientes avec endométriose sont stériles. D'autre part, on retrouve une endométriose, le plus souvent asymptomatique dans 30 % des cas de stérilité (49). Dans l'enquête de groupe d'étude sur l'endométriose, on la retrouve dans 36 % des endométries péritonéales, 25 % des localisations ovariennes et 85 % des localisations tubaires. La prévalence de l'endométriose chez les femmes ayant un problème de stérilité est environ dix fois supérieure à celle de la population générale (55).

b. Lien entre endométriose et infertilité

Le mécanisme de l'infertilité peut être lié à la localisation de l'endométriose, à sa gravité et aux lésions associées. Par exemple, la localisation tubaire peut provoquer une obstruction des trompes alors que la localisation ovarienne peut aboutir à des anomalies diverses : trouble de la physiologie ovarienne (anovulation et dysovulation en cas de volumineux endométriome), altération du pavillon de la trompe par étirement de la trompe à la surface d'un kyste de volume important (15).

3. Les hémorragies

Les saignements utérins sont assez fréquents (23,6%), surtout à type de ménorragie. Les saignements péri-ovulatoires et pré-menstruels sont considérés par certains comme un signe évocateur d'endométriose (56).

Les hémorragies peuvent également faire évoquer l'association à une adénomyose, plus souvent génératrices de saignements (15).

4. Autres symptômes

a. Les troubles digestifs

L'atteinte digestive concerne 5 % des femmes avec une endométriose.

Les localisations digestives du sigmoïde, de la jonction recto-sigmoïdienne et du rectum représentent de 75 à 90 % des localisations digestives. L'infiltration digestive par l'endométriose est de diagnostic difficile mais peut être évoquée sur l'existence de troubles du transit et de douleurs à la défécation. Des diarrhées peuvent également être présentes (25 à 40 %) ou une alternance diarrhée constipation (14 %). Une rectorragie est notée dans 15 à 20 % des cas. Exceptionnellement, on recense des cas de météorismes abdominaux et de syndrome occlusif (57).

b. Les troubles urinaires

L'atteinte du tractus urinaire est plus rare. On peut retrouver une atteinte vésicale et/ou urétérale.

Cette endométriose peut être à l'origine d'hématurie ou de troubles fonctionnels urinaires pendant la période cataméniale, mais peut aussi rester asymptomatique pendant plusieurs années, comprimant progressivement l'uretère et aboutissant à des hydronéphroses et à une destruction du parenchyme rénal (15).

Hydronéphrose : dilatation du pelvis rénal et des calices rénaux avec compression du parenchyme rénal par accumulation d'urines dans ces organes du fait de l'obstruction des voies urinaires, ce qui entraîne la formation d'une tuméfaction fluctuante plus ou moins volumineuse.

c. Autres troubles

Pratiquement toutes les parties du corps peuvent être le site de lésions endométriosiques avec leurs symptômes spécifiques : il est classique de citer l'hémoptyisie cataméniale de la localisation pulmonaire, la douleur péri-ombilicale liée à l'atteinte ombilicale, les maux de tête de la localisation cérébrale... Ont été aussi rapportées des localisations ganglionnaires, spléniques, hépatiques, pancréatiques, inguinales, musculaires...avec leurs symptômes propres (6).

5. Evolution

L'évolution naturelle reste imprévisible ; à côté des lésions aptes à progresser (par exemple les lésions profondes), on possède de plus en plus d'arguments qui suggèrent que les implants péritonéaux superficiels sont l'objet d'un « remodelage » permanent ; certains implants régressent spontanément, puis d'autres vont apparaître ultérieurement expliquant le caractère inéluctable des récurrences dans ces cas. Au contraire, si les conditions favorables sont réunies, des implants vont croître et éventuellement progresser vers les lésions sévères représentant alors le véritable état de maladie « endométriosique ».

La grossesse et la ménopause améliorent les symptômes et les lésions (6).

6. Complications

Les complications les plus fréquentes sont dues à l'évolution de la maladie : ce sont principalement l'infertilité et la douleur (49).

On observe chez les femmes avec endométriose un risque accru de cancer de l'ovaire. Il s'agit d'une pathologie exceptionnelle, la cancérisation d'une lésion d'endométriose étant comprise entre 0,26 et 1 % (58).

Il existe également un risque faible de torsion de kyste ovarien (49).

VIII. Diagnostic clinique de l'endométriose

La suspicion d'endométriose est basée sur les données de l'interrogatoire et de l'examen clinique.

1. L'interrogatoire

L'interrogatoire est basée sur : (14)

✓ les signes cliniques, très évocateurs s'ils sont rythmés par les règles :

- dysménorrhée
- dyspareunie profonde
- douleurs pelviennes chroniques
- signes urinaires
- signes digestifs

✓ les facteurs de risque orientant vers l'endométriose

- un antécédent familial du premier degré
- certaines caractéristiques du cycle menstruel : pubertés précoces, cycles courts

2. L'examen clinique gynécologique

Il est à pratiquer de préférence en période menstruelle pour augmenter sa sensibilité. Il doit comporter (14) :

✓ un examen au spéculum (examen du col, exploration des culs-de-sac vaginaux, en particulier postérieurs) :

- qui peut être normal
- qui peut montrer une lésion rétractile et/ou bleutée souvent rétrocervicale
- qui peut déceler une lésion inflammatoire sous la forme d'une zone érythémateuse d'aspect cartonné saignant au contact.

✓ un toucher vaginal à la recherche :

- d'une induration rétro-cervicale intéressant les ligaments utéro-sacrés, la face postérieure de l'isthme utérin, ou la cloison recto-vaginale
- d'une masse annexielle (endométriome)

Ces éléments peuvent être le siège électif de la douleur et leur palpation peut reproduire la douleur spontanée.

- de signes évocateurs d'une adénomyose associée : douleurs à la mobilisation utérine ou à la pression utérine

✓ un toucher rectal en cas de suspicion de lésions postérieures ou de troubles digestifs

Diagnostic clinique de l'endométriose

Signes cliniques très évocateurs s'ils sont prédominants pendant les règles :

- **dysménorrhées (présentes dans 64 % des cas d'endométriose profonde)**
- **douleurs pelviennes chroniques (présentes dans 44 % des cas d'endométriose profonde)**
- **dyspareunie profonde (présente dans 37 % des cas d'endométriose profonde)**
- **dysurie**
- **dyschésie**
- **troubles du transit digestif**

L'examen clinique gynécologique peut être normal dans l'endométriose et ne permet pas d'éliminer le diagnostic.

3. L'imagerie

a. L'échographie

C'est l'examen complémentaire de première intention devant une suspicion d'endométriose (réalisé de préférence en première phase du cycle). L'échographie est réalisée à visée de diagnostic positif et de diagnostic différentiel. Il est conseillé de l'effectuer par voie sus-pubienne et endo-vaginale, et d'analyser les voies urinaires.

La normalité de l'échographie pelvienne n'élimine pas le diagnostic d'endométriose d'autant que les lésions péritonéales sont en général ignorées par cet examen.

Le diagnostic échographique des endométriomes est en général facile, la découverte d'un kyste doit faire rechercher d'autres localisations, en particulier profondes (atteinte des ligaments utéro-sacrés, du vagin et de la cloison recto-vaginale) (14).

b. La coelioscopie

Elle a un but à la fois diagnostique - par visualisation suivie de biopsie ou analyse des pièces d'exérèse – et thérapeutique par exérèse du tissu endométrial (49).

Cet examen permet également de révéler une endométriose non suspectée en cas d'algies pelviennes ou de stérilité (6).

Différentes lésions endométriosiques sont retrouvées lors de la coelioscopie (56) :

- Lésions vésiculeuses noirâtres micro ou macro nodulaires entourées d'un péritoine rétracté.
- Lésions blanches cicatricielles correspondant à une fibrose péritonéale.
- Kystes ovariens endométriosiques (endométriomes) laissant échapper un liquide épais couleur chocolat quand on les incise.
- Des adhérences.
- Des nodules des ligaments utéro-sacrés.
- Des nodules de la cloison recto-vaginale.

c. L'IRM

L'IRM est un examen de seconde intention réalisé, après avis de spécialistes, pour étayer le diagnostic et définir les stratégies thérapeutiques (14).

L'IRM n'apporte rien par rapport à l'échographie dans le diagnostic et la caractérisation des endométriomes (59).

L'IRM a pour avantage de pouvoir localiser d'autres implants endométriosiques au sein de la cavité pelvienne et surtout les lésions d'endométriose profondes sous-évaluées par la coelioscopie. L'IRM est un bon moyen pour rechercher une atteinte des ligaments utéro-sacrés, une infiltration sous-péritonéale au niveau du septum recto-vaginal (60).

Elle peut être utilisée pour diagnostiquer une atteinte digestive ou urinaire (60).

Cet examen est indiqué dans l'évaluation pré-chirurgicale, en particulier pour l'endométriose pelvienne profonde. Elle a également un rôle dans l'évaluation des lésions sous traitement (60).

En conclusion, dans le cadre du bilan de l'endométriose, l'IRM apparaît comme une technique non invasive avec une grande résolution en contraste et une capacité d'exploration multiplanaire du pelvis (60).

d. L'hystérosalpingographie

L'hystérosalpingographie n'est pas une investigation à réaliser pour le diagnostic de l'endométriose. Toutefois, c'est un examen qui est souvent disponible car il est réalisé dans les bilans d'infertilité. En ce qui concerne l'endométriose externe, les données fournies par l'hystérosalpingographie sont pauvres et elle ne peut être évoquée qu'à des stades avancés (6).

Les signes qui doivent faire évoquer une endométriose sont :

- une image en parasol de l'utérus, qui traduit une rétroversion utérine fixée par des adhérences
- une image en baïonnette de l'isthme utérin, due à des noyaux d'endométriose sur les ligaments utéro-sacrés
- une rétention ampullaire plus ou moins partielle du produit de contraste, liée à des adhérences annexielles ou à un fonctionnement tubaire perturbé.

4. Les marqueurs biologiques

Le CA 125 (antigène carcino-embryonnaire) est un marqueur biologique habituellement utilisé dans le diagnostic des cancers de l'ovaire. Il s'agit d'une glycoprotéine complexe connue depuis 1980. Il est produit par les cellules épithéliales et en particulier par l'endomètre. Il est admis que le taux normal de CA 125 dans le plasma est inférieur à 35 UI/ml (43).

Les nombreuses études publiées démontrent que la sensibilité du CA 125 n'est pas suffisante pour offrir un moyen de dépistage acceptable et que sa spécificité n'est pas non plus suffisante pour offrir un moyen de diagnostic individuel valable (43).

Le taux de CA 125 dans le plasma n'est pas corrélé avec les symptômes de l'endométriose (61). Cependant, le taux de CA 125 semble plus élevé pendant les règles et ce de façon plus marquée pour les patientes sans endométriose ou avec une endométriose de stade I ou II. Dans les formes sévères de la maladie, une élévation constante du CA 125 est retrouvée au cours du cycle. Cette élévation semble corrélée à la présence et au volume des endométriomes et des lésions profondes (62).

Malgré une faible sensibilité et spécificité, certains auteurs estiment que ce test a une place dans le dépistage de l'endométriose. En effet, il est peu coûteux, peu invasif, rapide et simple et peut permettre d'orienter certaines patientes vers une coelioscopie précoce (61).

Il faut cependant préciser que d'autres facteurs sont susceptibles d'influencer le CA 125 : la grossesse est susceptible d'augmenter le taux plasmatique de CA 125, tout au moins durant le premier trimestre. Les taux plasmatiques semblent être plus faibles chez les femmes post-ménopausiques et chez celles qui ont subi une hystérectomie. De plus diverses affections sont responsables d'une augmentation du taux plasmatique de CA 125 : cirrhose, pancréatite aiguë, cancer du poumon, cancer de l'utérus et cancers digestifs (43).

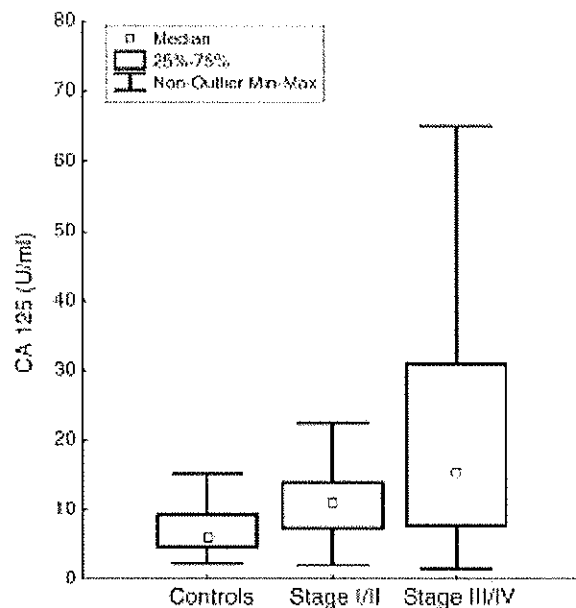


Figure 21 : Taux de CA 125 dans le sérum de patientes non atteintes d'endométriose, avec une endométriose de stade I/II puis III/IV (63)

Certains autres marqueurs semblent intéressants et doivent encore être évalués : le CA 19-9, l'IL-6 (interleukine 6). Le taux de CA 19-9 semblerait augmenté avec le stade de l'endométriose. La mesure du taux d'IL-6 a été proposé pour les femmes atteintes de celles non atteintes et permettrait également d'identifier certaines formes de la maladie (64).

IX. Le rôle du pharmacien dans le diagnostic

Le rôle du pharmacien est majeur dans une pathologie pour laquelle l'automédication est courante : 40 % des femmes y ont recours et 50 % des femmes souffrant de dysménorrhées n'ont jamais consulté pour ce motif (49).

L'un des problèmes majeurs posés par l'endométriose est le retard du diagnostic : le diagnostic est posé en moyenne 9 ans après l'apparition des premiers symptômes (18).

Les femmes parlent de leurs symptômes à un médecin après 4 ans et demi en moyenne (18).

Ce délai peut être expliqué par la banalisation des dysménorrhées, symptôme très courant, par l'entourage et la famille. En effet, lorsque les femmes évoquent leurs douleurs menstruelles,

elles obtiennent souvent pour réponse que c'est normal, que leur mère a également souffert...Ce qui est logique, puisque le caractère familial de l'endométriose a été démontré (6) (18).

Ensuite, les médecins mettent en moyenne 4 ans et demi pour poser le diagnostic (18).

On peut également évoquer dans ce cas la banalisation des douleurs gynécologiques : en témoigne le fait que 61 % des femmes ont eu pour réponse que « rien n'allait mal » lorsqu'elles ont reporté les symptômes d'endométriose à un médecin. Dans 69 % des cas, la réponse provenait d'un gynécologue (18).

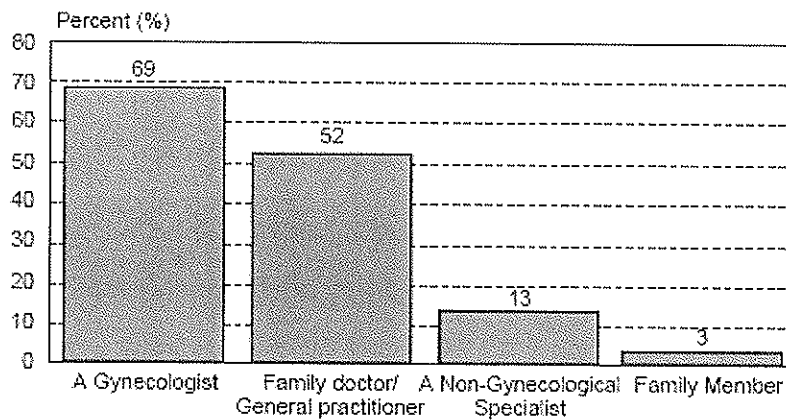


Figure 22 : Personne ayant dit à la patiente qu'il n'y avait aucun problème lors de l'évocation des symptômes de l'endométriose (18)

Par ailleurs, près de la moitié des femmes consultent un médecin pour des symptômes évocateurs d'endométriose plus de cinq fois avant que le diagnostic ne soit établi (18).

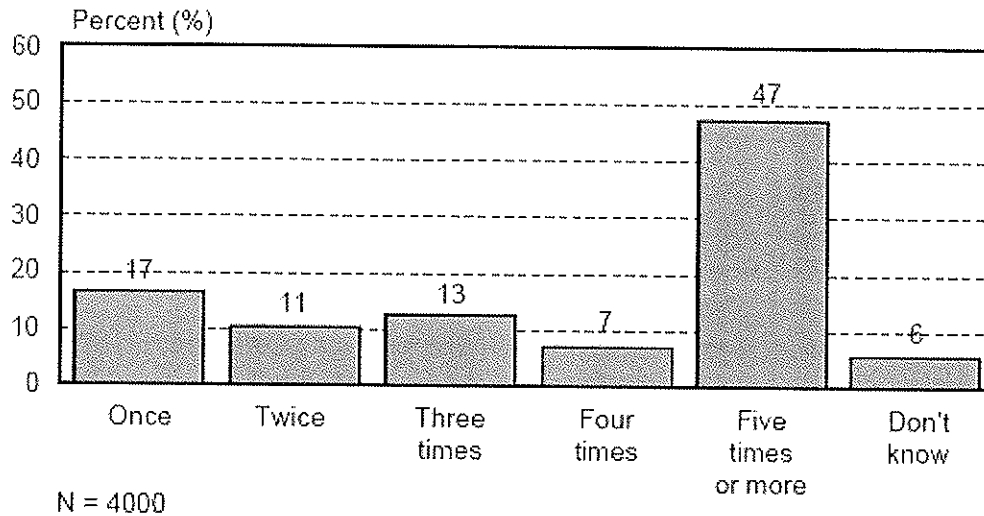


Figure 23 : Nombre de fois où le médecin a été consulté avant que le diagnostic ne soit établi (18)

Le pharmacien peut alors jouer un rôle en cas de délivrance d'antalgiques, ou de spasmolytiques type phloroglucinol. Il faut rappeler que les dysménorrhées sont toujours anormales et nécessitent une consultation gynécologique (6). Il peut essayer de retrouver quelques éléments caractéristiques, en demandant si la dysménorrhée est primaire ou secondaire, s'il y a une aggravation à partir du deuxième jour du cycle, ou s'il existe des signes associés cycliques (dyschésie, dyspareunie...).

Partie 3

Les traitements de l'endométriose

I. Les possibilités de traitements actuels

A. Introduction

Le traitement médical de l'endométriose est fondé sur la constatation suivante : deux périodes physiologiques de l'existence d'une femme, la grossesse et la ménopause, améliorent la symptomatologie de l'endométriose. Ces deux périodes correspondent à une mise au repos de la fonction ovarienne. L'antéhypophyse ne libère plus d'hormones stimulant les ovaires (gonadotrophines). N'étant plus stimulés, les ovaires ne libèrent plus d'oestrogènes, à l'origine du développement du tissu endométriosique.

Par analogie, **le traitement médical vise à mettre au repos la fonction ovarienne**, au moins pendant quelques mois, pour permettre l'atrophie du tissu endométriosique. De plus, l'arrêt des menstruations qu'entraînent les traitements a un effet bénéfique important sur les douleurs, exacerbées à ce moment (49).

Le choix entre une stratégie médicale ou chirurgicale dépend du principal problème que pose l'endométriose : douleur ou infertilité. Il faut également prendre en compte l'âge de la patiente, le désir de grossesse, la sévérité des symptômes et le stade de la maladie (14).

L'expectative a parfois été préconisée dans les formes minimales avec peu ou pas de symptômes. Certains auteurs ont démontré que l'absence de traitement médical permettrait parfois d'obtenir des taux de grossesse supérieurs à ceux obtenus en cas de traitement médical dans les formes légères (stade I et II de l'AFS) (6).

Stade de l'endométriose	Grossesses spontanées
I /II	37 %
III	22 %
IV	3 %

Tableau 6 : Taux de grossesse spontanés selon les stades (29)

En effet, tous les traitements utilisables sont contre-indiqués en cas de grossesse et retardent donc le démarrage d'une grossesse. L'abstention thérapeutique paraît donc tout à fait licite dans ce cadre.

Mais l'expectative est très controversée du fait de l'évolution des lésions. Des données plus récentes sont en faveur du traitement de toute endométriose diagnostiquée, d'autant plus que le retard de diagnostic de cette pathologie est important. Le choix se fait donc en fonction du désir de grossesse à court et moyen terme (6).

B. Les différentes modalités thérapeutiques actuelles

Cinq classes médicamenteuses sont actuellement utilisées (49) :

- Les AINS : ils sont utilisés comme traitement symptomatique de la douleur liée à l'endométriose.

- Les associations oestro-progestatives : elles induisent un état de « pseudo-grossesse » en bloquant l'ovulation et sont utiles en prise continue car elles suppriment les règles.

- Les progestatifs constituent un équivalent artificiel, au plan hormonal, de la grossesse. Ils entraînent une aménorrhée avec anovulation et une hypoestrogénie.

- Le danazol : il possède une activité anti-gonadotrope puissante, inhibe l'ovulation et induit une hypoestrogénie.

- Les analogues de la GnRH : ils réalisent une castration réversible par hypoestrogénie, équivalente à une ménopause artificielle temporaire mais brutale, qui entraîne une atrophie des lésions endométriosiques.

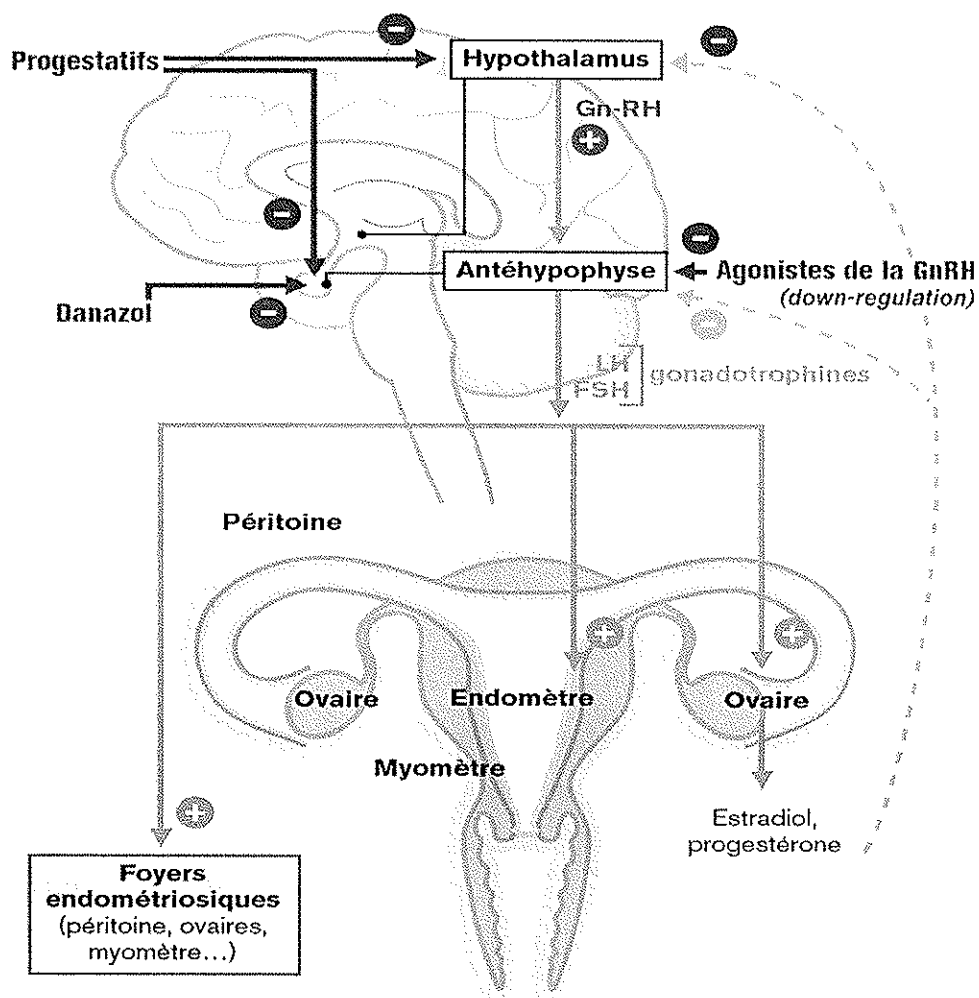


Figure 24 : Sites d'action des traitements de l'endométriose (49)

1. Présentation des classes thérapeutiques utilisées

a. Les AINS

- Molécules utilisées

<u>Spécialités pharmaceutiques</u>	<u>Demi-vie</u>	<u>Indications et posologies</u>
<u>Dérivés de l'acide aryl carboxylique</u>		
Acide tiaprofénique SURGAM [®] cp 100 et 200 mg FLANID Ge [®] cp 100 et 200 mg	1.5-2.5 h	Dysménorrhée 100 à 200 mg 3 fois par jour
Flurbiprofène ANTADYS [®] 100 mg, CEBUTID [®] 50 et 100 mg	1-2h	Dysménorrhée 1 cp 2 à 3 fois par jour, à partir de 15 ans, soit 200 à 300 mg/jour
Ibuprofène ANTARENE [®] 400 mg, BRUFEN [®] 400 mg	2 h	Dysménorrhée <u>Dose initiale</u> : 1 cp à 400 mg à renouveler si nécessaire sans dépasser 1200 mg/jour
INTRALGIS [®] 200 mg, NUROFEN [®] 200 mg		Règles douloureuses 1 cp à renouveler si nécessaire au bout de 5 h. Ne pas dépasser 1200 mg/jour
Kétoprofène TOPREC [®] cp 25 mg	1.5-2h	Traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou fébriles (adultes de plus de 15 ans) 1 cp 3 fois par jour soit 75 mg
Naproxène NAPROSYNE [®] 250 et 500 mg APRANAX [®] 275 et 550 mg	15 h 13 h (Apranax)	Dysménorrhée <u>Traitement d'attaque</u> : 2x500 mg/jour <u>Traitement d'entretien</u> : 500 mg/jour <u>Traitement d'attaque</u> : 2x550 mg/j ou 4 cps à 275 mg <u>Traitement d'entretien</u> : 1x550 mg/j ou 2 cps à 275 mg
Diclofénac VOLTARENE [®] 25 et 50 mg	3-4h	Dysménorrhée 100 mg par jour en 2 prises
XENID [®] 50 mg		100 mg/j en 2 prises
<u>Acide méfénamique</u>		
PONSTYL [®] 250 mg	3-4 h	Dysménorrhée 2 gélules à 250 mg 3 fois par jour soit 1500 mg/jour

Tableau 7 : AINS utilisés dans le traitement de l'endométriose (14)

- Mécanisme d'action

Les AINS sont des inhibiteurs des cyclo-oxygénases : de ce fait, ils inhibent la synthèse de prostaglandines, pro-inflammatoires, en particulier par les implants endométriosiques (14).

Les AINS possèdent les propriétés suivantes (65) :

- antalgique
- antipyrétique
- anti-inflammatoire
- inhibiteur des fonctions plaquettaires

- Utilisation dans l'endométriose

Les AINS sont les médicaments de première intention des dysménorrhées. Chez l'adolescente, les exploitations aboutissant au diagnostic d'endométriose ne seront entreprises que devant leur échec à soulager la douleur (14).

Ces molécules ont été étudiées dans le traitement des dysménorrhées en général. Par analogie, les AINS ont été proposés dans le traitement de l'endométriose. Ils sont alors utilisés dans le but de diminuer l'intensité des douleurs liées à l'endométriose.

Le traitement par les AINS est un traitement symptomatique sans visée curative (14).

Les études sur ces molécules dans la littérature ont montré l'efficacité des AINS dans le traitement des dysménorrhées. Dans toutes les études, l'efficacité des AINS a été supérieure à celle de l'aspirine, du paracétamol ou d'un antispasmodique. Il n'a pas été retrouvé, au cours de ces études, de supériorité notable d'un AINS par rapport à un autre (66).

- Effets secondaires et contre-indications (65)

Effets secondaires

Compte tenu de l'âge des patientes et de la durée d'administration du produit (1 à 3 jours par mois en période menstruelle), les authentiques complications digestives, cardiovasculaires ou rénales sont rarissimes. On peut observer en revanche des troubles :

- digestifs : nausées, vomissements, diarrhée, gastralgie, douleurs épigastriques, troubles du transit (d'autant plus fréquent que la posologie est élevée et la durée de traitement prolongée)
- allergiques : prurit, éruptions cutanées, oedèmes de Quincke, voire choc anaphylactique
- neurosensorielles : céphalées et acouphènes

Contre-indications absolues

- Allergie connue à l'un de ces produits ou aux AINS apparentés ou à l'aspirine
- Ulcère gastro-duodéal en évolution
- Insuffisance hépatocellulaire ou rénale sévère

- Quel AINS choisir ?

Il paraît logique de préférer un produit à demi-vie plasmatique assez brève. Ces considérations conduisent à préférer les dérivés propioniques (flurbiprofène, kétoprofène ou ibuprofène) et les fénamates en privilégiant ceux dont la demi-vie plasmatique est inférieure à 6 heures (67).

- Conseil du pharmacien dans la délivrance

- ✘ Prendre les comprimés au cours ou à la fin des repas.
- ✘ Il est nécessaire de débuter le traitement dès le début des règles et de le poursuivre pendant 48 à 72 heures.
- ✘ Attention aux éventuelles interactions médicamenteuses : ne pas associer avec un autre AINS ou du lithium par exemple.

✘ Respecter un intervalle de deux heures ou plus entre les prises orales avec les topiques gastro-intestinaux.

Points clés de l'utilisation des AINS dans le traitement de l'endométriose (66)

- Ils sont particulièrement efficaces dans la dysménorrhée
- Ils sont proposés dans le traitement de l'endométriose minime à manifestation uniquement menstruelle
- Ils sont prescrits en première intention en dehors d'un besoin de contraception
- Coût faible
- Effets secondaires principalement digestifs

b. Les associations oestro-progestatives

Elles ne possèdent pas d'AMM dans le traitement de l'endométriose.

- Molécules utilisées

Les associations oestro-progestatives sont constituées d'éthinylestradiol à des doses comprises entre 15 et 40 µg (pour les minidosées) et 50 µg (pour les normodosées) associé à un progestatif (dérivé de la 19 nortestostérone : désogestrel, drospirénone, gestodène, lévonorgestrel, norgestimate, norgestriénone) (66). On distingue :

- les pilules minidosées monophasiques : CYCLEANE[®], JASMINE[®], HARMONET[®], MELODIA[®], MINULET[®], MELIANE[®]
- les pilules minidosées biphasiques : ADEPAL[®], MINIPHASE[®]
- les pilules minidosées triphasiques : TRICILEST[®], TRIELLA[®], TRINORDIOL[®]
- les pilules normodosées monophasiques : STEDIRIL[®]

- Mécanisme d'action

Au cours du cycle menstruel, l'action des oestrogènes sur l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien est séquentiel : en fin de phase folliculaire, ils déclenchent la décharge de LH et FSH (rétrocontrôle positif) ; inversement par rétrocontrôle négatif, pendant la phase lutéale, ils

bloquent la sécrétion de FSH et de LH et empêchent toute nouvelle ovulation. Une concentration d'œstrogène supérieure au taux physiologique bloque, en agissant au niveau hypothalamo-hypophysaire, la production de FSH et inhibe l'ovulation (13).

Les lésions endométriosiques contiennent des récepteurs stéroïdiens similaires à ceux de l'endomètre. L'association oestro-progestative de la contraception orale supprimant l'ovulation et induisant un état de « pseudo-grossesse » a donc été proposée dans le traitement de l'endométriose depuis 40 ans.

Cet état de « pseudo-grossesse » est supposé induire une décidualisation et une croissance initiale du tissu endométriosique, suivies, quelques mois plus tard d'une atrophie (14).

- Utilisation dans l'endométriose

La contraception orale a montré son efficacité sur la dyspareunie profonde (mais efficacité inférieure aux agonistes de la GnRH), sur les douleurs pelviennes et sur la dysménorrhée (effet identique aux agonistes de la GnRH).

Une contraception orale ne doit pas être poursuivie plus de trois mois en cas d'échec et le passage à une autre thérapeutique est alors recommandé.

La symptomatologie semble cependant réapparaître chez la majorité des sujets six mois après l'interruption du traitement (66).

Il est souvent utile des les prescrire en utilisant une prise en continu (sans règles) (49).

L'inhibition du reflux menstruel secondaire à l'aménorrhée permise par l'administration continue du traitement hormonal est la principale hypothèse pouvant expliquer cette réponse thérapeutique (68).

De plus, aucun argument ne permet de penser qu'une association est plus efficace qu'une autre pour la suppression des douleurs.

L'utilisation de cette thérapeutique est par ailleurs limitée par ses effets secondaires et par les risques cardiovasculaires observés au-delà de 35-40 ans (66).

Par ailleurs, l'oestradiol favorisant in vitro la croissance des lésions endométriosiques, il peut paraître illogique de prescrire des oestrogènes dans cette maladie. Plusieurs cas d'aggravation de la symptomatologie dans les trois premiers mois de traitement ont d'ailleurs été décrits dans la littérature (66).

- **Effets secondaires et contre-indications** (65)

Effets secondaires

- Risque de thrombose veineuse et embolie pulmonaire
- Risque d'accidents coronariens et d'accident vasculaire cérébral
- Modification du métabolisme des lipides
- Modifications modérées des enzymes hépatiques, augmentation de la fréquence des lithiases de la vésicule
- Prise de poids, saignements entre les règles, maux de tête, troubles veineux, jambes lourdes

Contre-indications absolues

- Antécédents thrombo-emboliques, hypertension, cancer du sein ou de l'endomètre
- Antécédents d'ictère cholestatique
- En association avec les inducteurs enzymatiques (phénobarbital, rifampicine, carbamazépine) : ils risquent de diminuer l'efficacité des contraceptifs

- Quelle association choisir ?

Il a été suggéré que la contraception orale minidosée monophasique, prescrite sans interruption, pourrait être particulièrement adaptée au traitement de l'endométriose. Cette technique procure une suppression constante de la croissance des lésions endométriosiques médiée par les progestatifs et est plus à même d'occasionner une aménorrhée (taux de satisfaction de 60 à 70 % en post-opératoire) (14).

- Rôle du pharmacien lors de la délivrance

✳ Respecter scrupuleusement la posologie : l'observance est facilitée par la présentation des comprimés sous forme de plaquettes calendaires indiquant l'ordre de prise.

✘ Pour débiter, le premier comprimé est à avaler le premier jour des règles puis la prise doit se faire tous les jours à peu près à la même heure (associé à un geste quotidien : heure des repas, brossage des dents).

✘ Si des vomissements surviennent dans les 4 heures suivant la prise, la prise d'un autre comprimé doit être recommandé.

✘ Conseiller une visite annuelle chez le gynécologue.

✘ L'arrêt entre deux plaquettes ne doit pas excéder sept jours.

✘ Certaines femmes tolèrent plus ou moins bien leur pilule : ne pas l'arrêter mais consulter afin de trouver celle qui convienne.

✘ L'efficacité d'une contraception en continu n'a pas été démontrée par rapport à une contraception cyclique. Cependant, la prise en continu par rapport à la prise en discontinue peut permettre d'éviter les douleurs associées aux règles. Le pharmacien peut rassurer sur la prise en continu, qui ne comporte pas de risque supplémentaire.

Points clés de l'utilisation des associations oestro-progestatives (66)

- Elles sont efficaces sur la dysménorrhée
- Il existe peu d'études cliniques dans la littérature
- Elles ont un intérêt dans l'endométriose minime quand il existe un désir de contraception
- Coût faible
- Leur utilisation est limitée après 35/40 ans.

La sélection du traitement médical en première ligne s'appuie donc sur (14) :

- la nature de la douleur (cyclique ou pas)
- l'existence de contre-indication aux AINS ou à la contraception orale
- le besoin de contraception

c. Les progestatifs

- Classification des progestatifs

On définit classiquement plusieurs classes de progestatifs.

<i>Progestérone et dydrogestérone</i>	
Progestérone	UTROGESTAN [®] , ESTIMA [®]
Dydrogestérone	DUPHASTON [®]
<i>Dérivés de la 17 hydroxyprogestérone (groupe pregnane)</i>	
Acétate de chlormadinone	LUTERAN [®]
Acétate de médroxyprogestérone	GESTORAL [®]
Acétate de cyprotérone	ANDROCUR [®]
Médrogestone	COLPRONE [®]
<i>Dérivés de la 19-norprogestérone (groupe norpregnane)</i>	
Nomegestrol	LUTENYL [®]
Promégestone	SURGESTONE [®]
<i>Dérivés de la 19-nortestostérone (groupe norstéroïdes)</i>	
Lynestrénol	ORGAMETRIL [®]
Noréthistérone	PRIMOLUT NOR [®]

Tableau 8 : Classification des progestatifs (13)

- La progestérone et la dydrogestérone

Ces produits ont un noyau pregnane à 21 atomes de carbone.

La progestérone se caractérise par la présence sur le noyau pregnane d'une fonction cétone en C₃, d'un groupement COCH₃ en C₁₇ et d'une double liaison C₄-C₅.

La dydrogestérone est un isomère de la progestérone avec inversion des carbones 9 et 10. Elle présente en plus une double liaison C₆-C₇ (permettant d'augmenter l'intensité d'action) (13).

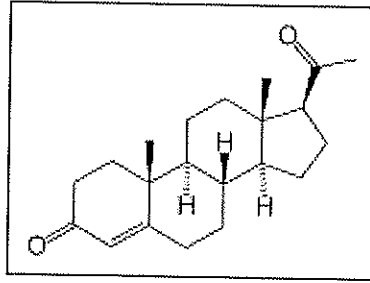


Figure 25 : Formule chimique de la progestérone (13)

Ces deux composés ont une action progestomimétique comparable à celle de la progestérone endogène (sans les effets secondaires androgéniques et métaboliques des autres progestatifs dont les nor-stéroïdes), mais non pas d'action antigonadotrophique donc pas d'effet contraceptif (69).

- Les dérivés de la 17 hydroxyprogestérone (groupe pregnane)

Ils ont en commun avec la progestérone et les dérivés de la 19-norprogestérone un groupement COCH_3 en C_{17} et une double liaison en C_4 . Plusieurs sont acétylés en 17α . Certains sont également substitués en position C_6 par un groupement méthyle ou un chlore (13).

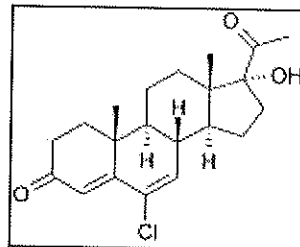


Figure 26 : Formule chimique de la chlormadinone (13)

- Les dérivés de la 19-norprogestérone (groupe norpregnane)

Dans cette série, le méthyle 19 fixé en 10 disparaît. La 19-norprogestérone est plus active que la progestérone, mais est inactive par voie orale. Les composés utilisés sont donc substitués en

17 par un hydroxyle ou un méthyle avec éventuellement d'autres modifications sur le cycle B pour renforcer l'activité, la durée d'action et permettre l'utilisation orale (13).

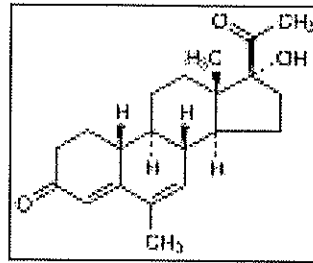


Figure 27 : Formule chimique du nomégestrol (13)

- Les dérivés de la 19-nortestostérone

Ils dérivent de la testostérone et se caractérisent par la suppression du groupement méthyle en C₁₉.

Les composés de cette série sont alkylés en C₁₇ (groupement éthynyl), ce qui apporte un effet cinq fois plus grand que celui de la progestérone (13).

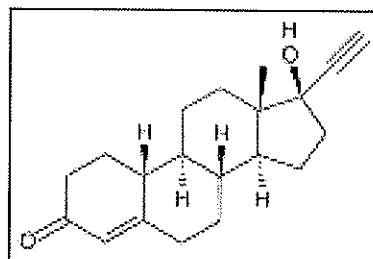


Figure 28 : Formule chimique de la noréthistérone (13)

Ces trois dernières classes ont une action progestomimétique, antioestrogénique, antigonadotrope mais aussi pour certains d'entre eux des propriétés androgéniques à l'origine d'effets cliniques et surtout métaboliques indésirables (rôle favorable sur l'athérogénèse et la thrombogénèse), la puissance d'action étant variable selon les produits :

- les norstéroïdes ont l'action la plus puissante, mais aussi les effets androgéniques et métaboliques secondaires les plus importants

- les progestatifs à noyau pregnane ont une action moins puissante, intermédiaire entre celles des norstéroïdes et de la progestérone naturelle, avec des effets androgéniques faibles ou nuls (la chlormadinone, notamment, en serait dépourvue) (69).

- Spécialités utilisées

Il existe un grand nombre de progestatifs utilisé dans le traitement de l'endométriose.

DCI	Spécialité	Forme galénique	Posologie usuelle
Dydrogestérone	DUPHASTON®	Comprimés 10 mg	30 mg/j du 5 ^{ème} au 25 ^{ème} jour ou en continu
Lynestrénol	ORGAMETRIL®	Comprimés 5 mg	5 à 10 mg/j en continu pendant au moins 6 mois
Médrogestone	COLPRONE®	Comprimés 5 mg	5 à 15 mg/j du 5 ^{ème} au 25 ^{ème} jour ou en continu
Médroxyprogestérone	DEPO-PROVERA®	Solution injectable IM 150 mg	150 à 250 mg/mois
Noréthistérone	PRIMOLUT-NOR®	Comprimés 10 mg	10 mg/j en continu pendant plusieurs mois
Acétate de chlormadinone	LUTERAN®	Comprimés 5 et 10 mg	10 mg/jour en continu

Tableau 9 : Progestatifs ayant une AMM dans le traitement de l'endométriose (14)

DCI	Spécialité	Forme galénique
Acétate de nomégestrel	LUTENYL®	Comprimés 5 mg
Acétate de cyprotérone	ANDROCUR®	Comprimés 50 mg
Promégestone	SURGESTONE®	Comprimés 0.5 mg
Lévonorgestrel	MIRENA®	DIU

Tableau 10 : Progestatifs utilisés hors AMM dans le traitement de l'endométriose (14)

Le stérilet au levonorgestrel (MIRENA[®]) représente une nouvelle approche thérapeutique. Son effet a été évalué après six mois de traitement sur la symptomatologie douloureuse et le stade de l'endométriose minime à modérée. Une amélioration significative de la gravité et de la fréquence de la douleur et des symptômes menstruels a été observée, et une diminution significative des scores AFSr a été mise en évidence (14).

- Mécanisme d'action dans l'endométriose

Le rationnel de l'utilisation des progestatifs est double :

- effet anti-oestrogénique direct propre et antigonadotrope en administration prolongée
- effet anti-inflammatoire, par le biais d'une action sur les métalloprotéases

Les métalloprotéases matricielles (MMP) est une famille d'enzymes dont le rôle est important dans la croissance et l'implantation du tissu ectopique (66).

Sous l'influence des progestatifs, les glandes endométriales deviennent épaisses, inactives. Leur nombre diminue puis il se constitue une atrophie véritable. Le stroma se décidualise ; il est alors le siège d'une nécrose et d'une hyalinisation (70).

Les progestatifs doivent leur action à leur effet anti-ovulatoire lorsqu'ils sont administrés soit de façon continue soit par cure de 20 jours sur 28, à doses antigonadotropes (14).

- Utilisation des progestatifs dans l'endométriose

Les progestatifs les plus étudiés sont les dérivés nor-stéroïdes et l'acétate de médroxyprogestérone (MPA). En France, le MPA par voie orale n'a pas l'AMM dans le traitement de l'endométriose et ce progestatif, de même que les 19 nor-stéroïdes sont peu utilisés au profit des dérivés pregnanes et nor-pregnanes qui possèdent une action antigonadotrope. Ces derniers, utilisés uniquement en France dans l'endométriose, n'ont pas ou peu été étudiés dans cette indication (14).

On peut alors classer les progestatifs en trois catégories (14) :

- des progestatifs largement utilisés et étudiés à l'étranger mais peu ou pas utilisés en France (acétate de médroxyprogestérone, noréthistérone, diénogest)

- les progestatifs utilisés en France pour leur bonne tolérance métabolique et leur effet antigonadotrope mais peu étudiés dans cette indication
- des progestatifs utilisés en France mais qui bénéficient d'une AMM ancienne.

- Quel progestatif choisir ?

En 2003, une classification des divers progestatifs en fonction de leur effet antigonadotrope a été proposée. Des études montrent qu'il convient de choisir les progestatifs les plus antigonadotropes en première intention, en évitant les molécules androgéniques (acétate de noréthistérone : PRIMOLUT NOR[®], lynestrénol : ORGAMETRIL[®], acétate de médroxyprogestérone : GESTORAL[®]) dont la tolérance à long terme est médiocre (66).

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

Tableau 11 : Classification des progestatifs du plus antigonadotrope vers le moins antigonadotrope d'après Schindler (66)

* : progestatif possédant l'AMM endométriose en France en 2005

Il est donc indiqué de prescrire les progestatifs prégnane ou norprégnane en antigonadotrope : soit en continu soit sur des durées de 21 jours par cycle (66).

La progestérone et la dydrogestérone ne sont pas assez efficaces dans l'indication endométriose (6).

Les possibilités thérapeutiques sont résumées dans le tableau suivant :

DCI	Spécialité	Forme galénique	Posologie
Médrogestone	COLPRONE®	Comprimés 5 mg	5 à 15 mg/j du 5 ^{ème} au 25 ^{ème} jour ou en continu
Acétate de chlormadinone	LUTERAN®	Comprimés 5 et 10 mg	10 mg/jour en continu
Acétate de nomégestrol	LUTENYL®	Comprimés 5 mg	5 à 10 mg/j
Acétate de cyprotérone	ANDROCUR®	Comprimés 50 mg	25 mg/j
Promégestone	SURGESTONE®	Comprimés 0.5 mg	0.5-1 mg/j

Tableau 12 : Progestatifs à privilégier en cas d'endométriose (14)

- Effets secondaires et contre-indications (65)

Effets secondaires

- Saignements intermenstruels en cas de prise trop précoce dans le cycle
- Androgéniques : prise de poids, rétention hydro-sodée (avec les norstéroïdes surtout), diminution du HDL cholestérol avec augmentation du risque cardiovasculaire, acné, chloasma, séborrhée, augmentation de la pilosité, modifications de la libido
- Hépatiques : possibilité d'ictère cholestatique et de prurit (avec les norstéroïdes surtout)
- Troubles oculaires voire perte brutale de la vision, diplopie, céphalées importantes qui peuvent précéder des lésions vasculaires de la rétine ou des accidents thromboemboliques veineux
- Divers : nausées, vomissements, aggravation des états dépressifs chez certains sujets, aggravation des insuffisances veineuses

Contre-indications absolues

- Antécédents ou maladie thromboemboliques
- Hémorragies génitales non étiquetées, insuffisance hépatique sévère

- Rôle du pharmacien lors de la délivrance

- ✗ Interrompre le traitement en cas de survenue de céphalées ou de troubles visuels
- ✗ Ne pas associer avec des inducteurs enzymatiques qui diminuent l'efficacité du traitement (anticonvulsivants, millepertuis, rifampicine, rifabutine)
- ✗ Les femmes sujettes au chloasma devront impérativement se protéger du soleil
- ✗ Une fois le traitement terminé, les femmes peuvent demeurer hypofertiles quelques mois
- ✗ Signaler à la patiente qu'une surveillance périodique est nécessaire : contrôle du poids, de la tension artérielle, examens des seins, de l'utérus, frottis vaginaux, mesure de la triglycémie, de la cholestérolémie et de la glycémie.

Points clés de l'utilisation des progestatifs (66)

- Ils sont efficaces quand ils sont prescrits en antigonadotropes
- Coût faible
- Ils peuvent être donnés au long cours si on évite les molécules androgéniques
- Les effets secondaires sont minimes avec les pregnanes ou les norpregnanes
- Ils ont un effet sur les métalloprotéases

d. Le danazol

- Spécialité disponible

DCI	Spécialité	Forme galénique	Posologie
Danazol	DANATROL	Gélules à 200 mg	400 à 800 mg/j en 2 à 3 prises pendant 4 à 12 mois

Le danazol est un dérivé stéroïdien possédant un cycle supplémentaire isoxazole accolé au noyau A (13).

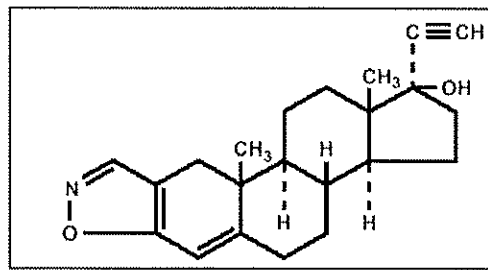


Figure 29 : Formule chimique du danazol (13)

- Mécanisme d'action

Le mode d'action principal du danazol est la suppression de la sécrétion de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique (inhibiteur de la GnRH) et l'inhibition de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires LH et FSH (effet antigonadotrope) (69).

Ceci a pour conséquence une hypo-oestrogénie profonde avec atrophie de l'endomètre, suppression du cycle menstruel et blocage de l'ovulation à la dose minimale de 600 mg/j mais il possède des effets androgéniques marqués qui sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement (69).

D'autres mécanismes sont évoqués pour expliquer les effets du danazol :

- inhibition des hausses de FSH et LH à mi-cycle
- inhibition des enzymes nécessaires à la synthèse des hormones gonadiques
- liaison compétitive du danazol aux récepteurs stéroïdiens des organes cibles (liaison aux récepteurs aux androgènes et à la progestérone au niveau de l'endomètre et des lésions endométriosiques) : il inhibe donc la prolifération de l'endomètre (71)

Du fait du niveau bas d'oestrogènes et élevé d'androgènes, l'endométriose et les lésions endométriosiques s'atrophient (6).

Le danazol possède également une activité anabolisante modérée. Il est dénué de propriétés progestatives et oestrogéniques (69).

- Utilisation dans l'endométriose

Le danazol a été le premier traitement hormonal utilisé dans l'endométriose. La durée du traitement en continu est normalement de trois à six mois. Une méthode de contraception non

hormonale est recommandée. Il est habituel de commencer le traitement au cours du premier ou deuxième jour du cycle menstruel (14).

L'utilisation du danazol diminue cependant actuellement dans la pratique clinique au profit des alternatives thérapeutiques. Il est préférentiellement préconisé chez les patientes non répondeuses aux autres traitements (66).

L'administration locale du danazol par voie vaginale (anneau) - dans le but de concentrer les effets thérapeutiques souhaités tout en minimisant les effets indésirables systémiques – a donné des résultats très prometteurs. Sur une durée de traitement de douze mois, les douleurs diminuent significativement dès le troisième mois de traitement et disparaissent après six mois de traitement. Aucun effet secondaire de type androgénique, clinique ou biologique, n'a été observé. Ceci semble donc une alternative thérapeutique intéressante (68).

- Effets secondaires et contre-indications (65)

Effets secondaires

- Effets androgéniques : prise de poids (85 %), diminution du volume des seins (48%), peau grasse (37%), rétention hydro-sodée et oedèmes des membres inférieurs (28%), acné (27%), hirsutisme (21%), modifications de la voix, chute de cheveux, modifications lipidiques néfastes (diminution du HDL cholestérol et augmentation du LDL cholestérol).
- Effets hypo-oestrogéniques : sécheresse vaginale (43%), bouffées de chaleur (42%), hypersudation (32%), aménorrhée, spotting
- Augmentation isolée des transaminases sériques

Contre-indications absolues

- Insuffisance hépatique, hépatite chronique ou récente
- Grossesse : risque de masculinisation fœtale : éliminer une grossesse en cas d'aménorrhée préexistante ou survenant durant le traitement car le danazol n'a un effet contraceptif que si il est utilisé en continu à la dose de 600 mg/j.

- Rôle du pharmacien dans la délivrance

- ✘ Le danazol est un produit dopant du fait de son activité androgénique, prévenir les grandes sportives.
- ✘ Réorienter vers le médecin si le traitement est mal toléré.

Points clés de l'utilisation du danazol (66)

- **Il n'est pratiquement plus utilisé sauf chez les femmes non répondeuses aux autres traitements**
- **Effets androgéniques importants**
- **Des résultats prometteurs ont été démontrés avec le danazol par voie vaginale**

e. Les agonistes de la GnRH

Ils représentent actuellement le traitement le plus fréquemment utilisé dans l'endométriose.

- Spécialités utilisées

Quatre agonistes de la GnRH possèdent l'AMM en France dans le traitement de l'endométriose.

Un autre agoniste de la GnRH a obtenu l'AMM mais n'est pas encore commercialisé : il s'agit de l'acétate de goséréline (GOSEGYNE 3.6 et GOSERELINE Astra-Zeneca 3.6).

DCI	Spécialité	Forme galénique	Posologie
Leuproréline	ENANTONE LP [®]	Solution injectable SC ou IM 3,75 ou 11,25 mg	Une injection toutes les 4 semaines (3 ,75 mg) ou tous les 3 mois (11,25 mg) pendant 12 mois maximum
Triptoréline	DECAPEPTYL LP [®]	Solution injectable IM 3 mg ou 11,25 mg	Une injection toutes les 4 semaines (3 mg) ou tous les 3 mois (11,25 mg) pendant 6 mois maximum
	GONAPEPTYL LP [®]	Solution injectable IM ou SC 3.75 mg	Une injection toutes les 4 semaines
Nafaréline	SYNAREL [®]	Solution endonasale, flacon pulvérisateur 200µg/pulvérisation	Une pulvérisation dans une narine le matin, une pulvérisation dans l'autre narine le soir. Cette posologie peut éventuellement être doublé.

Tableau 13 : Agonistes de la GnRH possédant l'AMM dans le traitement de l'endométriose (14)

- Relation structure-activité

La gonadoréline ou GnRH (gonadotropin releasing hormone) est un décapeptide produit et libéré de manière pulsatile dans le noyau arqué et l'aire hypothalamique antérieure. Ce décapeptide se fixe sur les récepteurs hypophysaires et provoque la synthèse de l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculo-stimulante (FSH). Rapidement dégradée par une peptidase (qui hydrolyse au niveau des liaisons peptidiques en 6-7 et 9-10) et éliminée par filtration glomérulaire, sa demi-vie est d'environ trois minutes dans la circulation périphérique (14).

Dès 1971, a été proposé le remplacement de certains de ces acides aminés pour augmenter sa demi-vie et donc son activité (66).

Molécule	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
GnRH	PGLu	His	Trp	Ser	Tyr	Gly	Leu	Arg	Pro	Gly
Buséreléline	PGLu	His	Trp	Ser	Tyr	Ser	Leu	Arg	Pro	Éthylamide
Goséreléline	PGLu	His	Trp	Ser	Tyr	Ser	Leu	Arg	Pro	Aza-Gly
Leuproréline	PGLu	His	Trp	Ser	Tyr	Leu	Leu	Arg	Pro	Éthylamide
Nafaréline	PGLu	His	Trp	Ser	Tyr	Nap	Leu	Arg	Pro	Gly
Triptoréline	PGLu	His	Trp	Ser	Tyr	Trp	Leu	Arg	Pro	Gly

Tableau 14 : Séquence en amino-acides de la GnRH et de ses principaux agonistes (66)

Les agonistes de la LH-RH sont des analogues structuraux constitués de neuf ou dix acides aminés ; les modifications portent au niveau de la glycine terminale et de la glycine en position 6. Il a été suggéré que : (13)

- La greffe d'un radical éthylamide en position 10 augmente l'affinité pour le récepteur de la gonadoréline et la durée d'action du fait d'une plus grande résistance à la dégradation enzymatique.
- Le remplacement de la glycine en position 6 par un autre acide aminé stabiliserait la molécule dans une conformation favorisant son affinité pour le récepteur et protégerait, dans une certaine mesure, les liaisons Gly⁶-Leu⁷ et Tyr⁵-Gly⁶ de la dégradation enzymatique et allonge ainsi leur demi-vie.

L'introduction d'un reste 3-(2-naphtyl)alanyle (dans la nafaréline) a abouti à l'obtention d'un produit 200 fois plus puissant que la gonadoréline (13).

Dénomination	Puissance relative	½ vie chez le volontaire sain
GnRH	1	3 min
Triptoréline	100	7h30
Leuproréline	50	3h30
Nafaréline	200	2-4h
Buséreléline	100	1h20
Goséreléline	50	4h10

Tableau 15 : Puissance relative et demi-vie des agonistes de la GnRH (6)

- Mécanisme d'action

L'administration des agonistes de la GnRH induit un effet agoniste prolongé sur le récepteur hypophysaire de la GnRH, avec une libération initiale des gonadotrophines, ce qui induit une augmentation des concentrations sériques en oestrogènes, appelé « flare up ». Ce phénomène est suivi d'une inhibition prolongée de la sécrétion de la FSH et de la LH. Cette inhibition résulte d'une désensibilisation de la réponse des cellules gonadotropes à la GnRH (baisse de la synthèse pulsatile de ces gonadotrophines) (14).

La diminution des taux sériques d'oestradiol qui accompagne cette inhibition crée un véritable état de « pseudo-ménopause » (65). L'hypoestrogénie produit des effets indésirables prévisibles : bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, diminution de la densité osseuse...

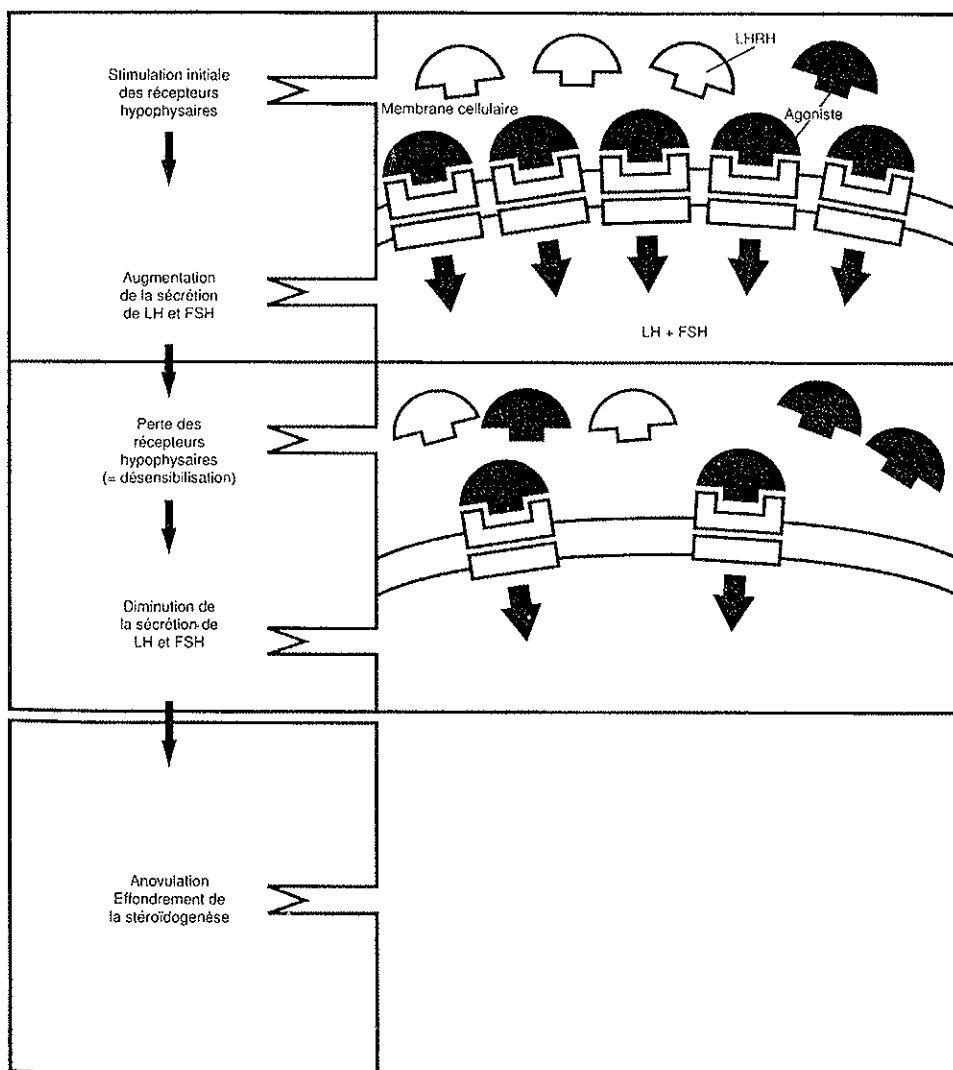


Figure 30 : Mode d'action d'un agoniste de la GnRH (5)

- Utilisation dans l'endométriose

L'efficacité clinique (sur les douleurs) et coelioscopique (sur les lésions) des analogues de la LH-RH est comparable à celle du danazol et des progestatifs, avec une tolérance bien meilleure et pratiquement sans contre-indication.

Indiqués *à priori* dans toutes les formes d'endométrioses, ils sont cependant privilégiés -du fait de leur coût élevé et du risque d'ostéoporose qu'ils entraînent- dans les endométrioses fortement algiques ou récidivantes lorsque les traitements hormonaux évoqués précédemment sont insuffisamment efficaces ou mal tolérés, en préparation ou éventuellement en suite de chirurgie, ou en préparation à une fécondation in vitro (49).

Des études réalisées comparant les agonistes de la GnRH entre eux (dose ou voie d'administration différente) n'ont révélées aucune différence entre eux pour ce qui est du score AFSr, des symptômes et des effets indésirables (66).

Le traitement par les agonistes est limité à six mois, sans possibilité de renouvellement (à moins d'instaurer une hormonothérapie de substitution) du fait de la diminution de la densité osseuse (14).

L'utilisation des analogues de la GnRH n'est pas recommandée chez les femmes avec un risque d'ostéoporose (72).

- Hormonothérapie de substitution

L'hormonothérapie de substitution ou « add-back therapy » se définit strictement, comme l'association, au traitement par l'analogue de la GnRH, d'un ou plusieurs stéroïdes sexuels.

L'objectif principal de l'« add-back therapy » est donc de diminuer les symptômes vasomoteurs (pour une meilleur observance) et les effets osseux (pour allonger la durée du traitement, tout en préservant l'efficacité) (26).

Les bases de l'« add-back therapy » reposent sur une constatation clinique et sur un concept théorique. Au plan clinique, il a été observé, qu'il n'était pas toujours nécessaire d'obtenir une hypoestrogénie marquée pour observer l'amélioration recherchée. Au plan théorique, l'hormonothérapie de substitution repose sur le concept du seuil oestrogénique (oestrogen threshold hypothesis). Selon cette hypothèse, tous les tissus hormono-dépendants n'ont pas la même sensibilité et ni la même aptitude à résister à l'hypoestrogénie induite par le traitement. Ceci permet de distinguer trois niveaux de traitement (26) :

- Le premier avec une oestrogénie normale, ou une hyperoestrogénie relative. Ces milieux sont favorables au développement de l'endométriose et à son expression clinique.
- Le second avec une hypo-oestrogénie marquée, comparable à celle de la post-ménopause confirmée, permet certes la régression des lésions hormono-dépendantes, mais entraîne aussi l'inutile souffrance de certains tissus, comme l'os, et des effets indésirables plus intenses.
- Le troisième intermédiaire permet l'obtention des effets thérapeutiques recherchés tout en réduisant les effets secondaires.

Différentes associations peuvent être utilisées : supplémentation en oestrogènes et en progestérone, en progestérone uniquement ou en tibolone (6). La tibolone est commercialisée en France sous le nom de LIVIAL[®] : elle est indiquée dans la correction des symptômes liés à la ménopause. Elle est efficace sur les bouffées de chaleur sans induire de stimulation endométriale. Plusieurs travaux ont montré également un effet protecteur contre la perte osseuse. Ces caractéristiques cliniques suggèrent son efficacité en « add-back therapy » (14).

En France, l'ENANTONE est le seul analogue de la GnRH bénéficiant dans l'endométriose d'une prolongation de traitement de six mois à un an en association à une hormonothérapie de substitution à partir du troisième mois. Le schéma validé recommande d'associer l'ENANTONE à du valérate d'oestradiol micronisé 2mg/j et de la promégestone 0.5 mg/j (14).

L'« add-back therapy » a donc confirmé son intérêt pour améliorer les symptômes climatériques, réduire la perte osseuse, tout en maintenant l'efficacité de l'analogue de la GnRH sur les symptômes attribués à l'endométriose. Aucun protocole n'a véritablement fait preuve de sa supériorité.

- Effets secondaires et contre-indications (65)

Effets secondaires

Outre l'exacerbation des symptômes de l'endométriose (douleurs pelviennes, dysménorrhée), les analogues de la GnRH entraînent logiquement, après quelques semaines de traitement, des symptômes semblables à ceux de la ménopause :

- bouffées de chaleur (80%)
- sueurs, céphalées
- sécheresse vaginale, dyspareunie, modification de la libido
- réduction du volume mammaire
- instabilité émotionnelle
- rares réactions allergiques
- intolérance locale au point d'injection
- quelques cas de nausées, vomissements, prise de poids, hypertension artérielle et anomalies visuelles

Contre-indications

- Hypersensibilité
- Grossesse et allaitement (vérifier l'absence de grossesse avant toute prescription)

L'utilisation prolongée des analogues de la GnRH peut induire une **perte osseuse**, facteur de risque éventuel d'ostéoporose, ce qui constitue **l'inconvénient majeur de l'utilisation de ces médicaments chez la femme jeune**.

Une étude a été réalisée chez douze femmes atteintes d'endométriose pendant six mois comparant l'injection mensuelle d'acétate de leuproréline retard 3.75 mg et de deux comprimés placebo à la prise par voie orale de 800 mg/j de danazol et d'une injection d'un placebo.

La densité minérale osseuse des vertèbres a été évaluée par tomographie quantitative avant, après et six et douze mois après l'arrêt du traitement. Une partie de la perte osseuse semble réversible à l'arrêt du traitement mais la récupération n'est pas complète (14).

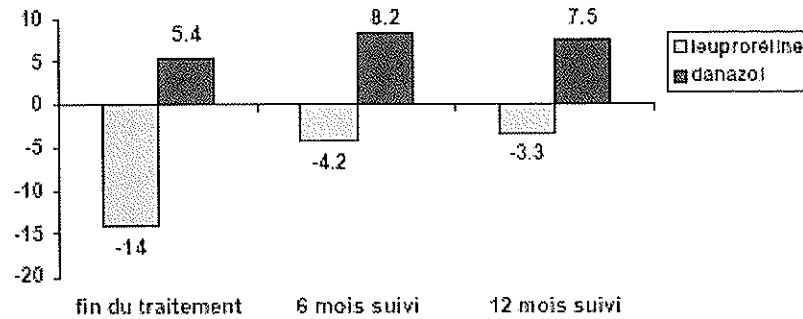


Figure 31 : Evolution (en %) de la masse osseuse chez six femmes traitées par 3.75 mg de leuproréline ou 800 mg de danazol (14)

- Rôle du pharmacien dans la délivrance

- ✧ Rappeler les enjeux : le traitement vise à mettre au repos la fonction ovarienne (arrêt des règles), quelques mois au moins, afin que le tissu endométriosique s'atrophie et que la douleur disparaisse
- ✧ Signaler que la carence oestrogénique induite par le traitement a souvent une répercussion notable sur l'humeur
- ✧ Conseiller un gel lubrifiant lors des rapports sexuels
- ✧ Prévoir une contraception mécanique le premier mois. Une exacerbation passagère des symptômes est possible ainsi que la survenue de saignements le premier mois
- ✧ Avec la nafaréline, poursuivre l'administration nasale biquotidienne, même en cas d'obstruction nasale. L'utilisation d'un vasoconstricteur est possible trente minutes après la pulvérisation de l'analogue. En cas d'oubli de plusieurs doses, l'ovulation peut se produire. La grossesse éventuelle comporterait un risque d'avortement.
- ✧ Enrichir l'alimentation en calcium (laitages, fromages, eaux minérales riches en calcium) : ceci permet de limiter la diminution de la densité osseuse. L'association à un biphosphonate est parfois prescrite hors AMM.
- ✧ Un accompagnement psychologique ou associatif peut être intéressant : la maladie et ses douleurs, l'infécondité éventuelle, les effets secondaires des traitements perturbent la vie de ces femmes au long parcours douloureux.

Points clés de l'utilisation des agonistes de la GnRH (66) :

- Ils sont efficaces sur la douleur et sur le score AFSr
- La prescription au long cours est impossible (maximum six mois et un an pour la leuproréline)
- Une association à une hormonothérapie de substitution est possible dès le troisième mois de traitement
- Une seconde cure, même à distance, n'est pas autorisée par l'AMM
- Ils ont un intérêt en seconde intention en cas d'échec des autres thérapeutiques et peuvent être utilisés en pré-opératoire

C. Les recommandations de l'AFSSAPS (Décembre 2005)

Le traitement de l'endométriose peut être indiqué devant :

- une douleur
- un endométriome
- une infertilité

1. Traitement médical de la douleur associée à une endométriose (14)

Les douleurs peuvent être évaluées par une échelle visuelle analogique avant et après traitement.

a. Cas de suspicion clinique d'endométriose peu évoluée avec échographie normale

➤ *Douleurs cycliques menstruelles en dehors d'un besoin de contraception*

Un traitement par un AINS ayant l'AMM dans l'indication dysménorrhée sera préconisé dès le début de la période douloureuse.

➤ *Dans les autres situations de douleurs pelviennes*

On proposera un progestatif à dose antigonadotrope ou une contraception oestroprogestative. A l'issue des 3 mois de traitement symptomatique de première intention :

- en cas de succès : avec une efficacité et une bonne tolérance, il convient de continuer le même traitement
- en cas d'échec : il convient de demander une consultation spécialisée.

b. Endométriose profonde sans infertilité

Deux choix thérapeutiques sont possibles : - traitement médical
- traitement chirurgical

➤ *Traitement médical antigonadotrope*

Le traitement est instauré pour une durée minimale de 3 mois. Il n'y a pas de consensus formel sur la durée de ce traitement.

Les progestatifs à dose antigonadotrope sont le plus souvent recommandés en première intention.

Les agonistes de la GnRH constituent une autre option thérapeutique. On peut l'associer à une hormonothérapie oestroprogestative de substitution (« add-back therapy ») selon les modalités de l'AMM, après trois mois de traitement. A la fin du traitement par agoniste de la GnRH, un relais par progestatifs à dose antigonadotrope peut être proposé. Il n'est pas recommandé d'entreprendre chez la même patiente une seconde cure, même à distance, par agoniste de la GnRH.

Un relais par un autre traitement antigonadotrope peut être proposé en cas d'efficacité insuffisante au terme des trois mois de traitement initial.

Le recours à des antalgiques, y compris de niveau III, ou la prise en charge en centre anti-douleur peut être nécessaire dans les formes hyper-algiques.

En cas d'inefficacité des traitements médicaux, un traitement chirurgical peut également être discuté.

➤ *Traitement chirurgical visant l'exérèse des foyers d'endométriose*

On peut recourir à une préparation de l'intervention par des agonistes de la GnRH seuls pendant trois mois.

En cas d'exérèse complète :

- un traitement médical complémentaire par progestatifs antigonadotrope pour augmenter l'intervalle libre sans douleur est à discuter
- un traitement complémentaire par analogue de la GnRH n'est pas recommandé.

En cas d'exérèse suboptimale, un traitement médical complémentaire est recommandé.

2. Traitement médical de l'endométriose (14)

➤ *Endométriose > 30 mm*

Après vérification par l'imagerie de la persistance de l'endométriose, le traitement est chirurgical : exérèse des lésions endométriosiques péritonéales associées.

- en cas d'exérèse totale, un traitement post-chirurgical n'est pas recommandé
- en cas d'exérèse suboptimale et en l'absence de désir de grossesse, un traitement par progestatifs à doses antigonadotropes peut être proposé.

➤ *Endométriose < 30 mm et symptomatique*

Le traitement de l'endométriose est alors médical et un traitement par progestatifs à dose antigonadotrope peut être proposé. En cas d'échec, un avis spécialiste est recommandé.

➤ *Endométriose < 30 mm et asymptomatique*

Une surveillance clinique et échographique peut être proposée. La fréquence de celle-ci sera établie par un spécialiste selon l'âge de la patiente et ses antécédents familiaux. Un traitement médical n'est pas recommandé.

3. Traitement médical de l'infertilité (14)

Un bilan étiologique de l'infertilité est requis chez les couples infertiles avant de décider d'une stratégie de traitement. Ce bilan comportera au minimum une courbe de température, un test de Hühner (ou test post-coïtal), un contrôle de la perméabilité tubaire, des dosages hormonaux et un spermogramme.

A ce jour, aucun traitement médical administré seul n'a prouvé son efficacité pour améliorer la fertilité des femmes endométriosiques. De plus, ces médicaments peuvent retarder la fertilité puisque les femmes traitées par ces médicaments sont dans l'impossibilité de concevoir.

Le diagnostic et le traitement de l'endométriose sont réalisés au cours de la coelioscopie effectuée dans le cadre du bilan de l'infertilité, après avis spécialisé.

Dans le cas d'une endométriose de stade I ou II de la classification AFS révisée, le traitement chirurgical est réalisé dans le même temps opératoire. Secondairement, selon l'étiologie de l'infertilité, une assistance médicale à la procréation (AMP) pourra être proposée. Il n'y a pas d'indication à un traitement médical complémentaire.

Dans le cas d'une endométriose de stade III ou IV, les agonistes de la GnRH en pré-opératoire permettent de réaliser l'intervention chirurgicale dans de meilleures conditions et d'avoir moins d'adhérences secondaires à la chirurgie.

Les agonistes de la GnRH prescrits en post-opératoire pendant au moins trois mois avant une AMP, par le freinage ovarien qu'ils induisent, peuvent être proposés pour améliorer le taux de grossesse obtenues.

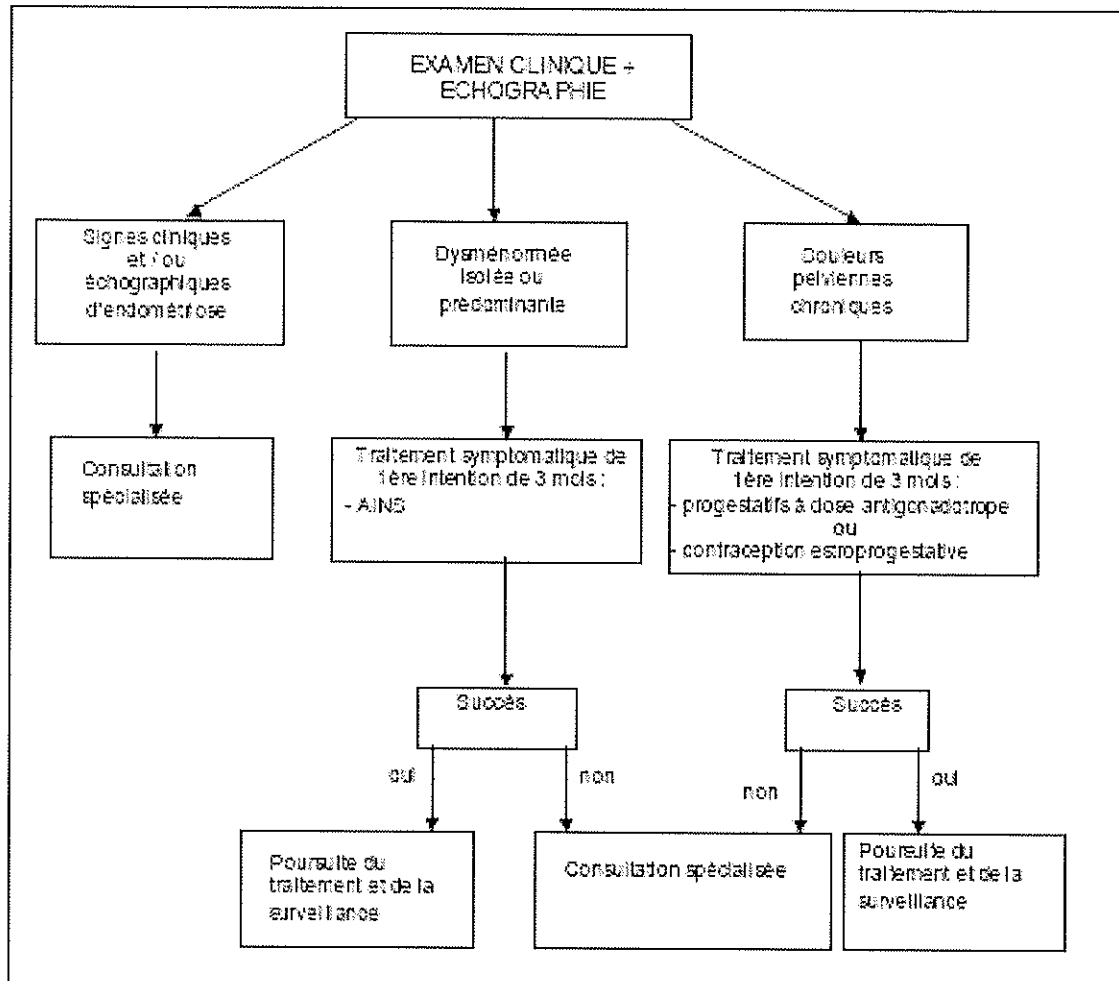


Figure 32 : Arbre décisionnel des principaux symptômes de l'endométriose rencontrés en soins primaires (hors infertilité) (14)

D. Suivi thérapeutique

Il n'y a pas de consensus sur la surveillance de l'endométriose traitée. Les taux moyens de récurrence après chirurgie sont de 20% à 5 ans. Le suivi de la patiente traitée variera en fonction de la symptomatologie, des lésions endométriosiques et des traitements administrés (14).

E. Efficacité

1. Evaluation de l'efficacité du traitement

Il est difficile de juger de l'efficacité d'un traitement médical de l'endométriose, en effet :

- la rémission des douleurs constitue certes un critère important mais ce dernier est purement subjectif
- la diminution ou la disparition des nodules visibles ou palpables est un signe plus objectif
- la survenue d'une grossesse constitue un critère de guérison qui ne s'applique qu'aux femmes désireuses de procréer, et lorsque aucun autre facteur d'infertilité ne coexiste au sein du couple.
- dans bien des cas cependant, ce n'est que par une coelioscopie pratiquée avant et après traitement que l'on pourra juger de l'effet du traitement (6).

2. Efficacité du traitement sur la douleur

La suppression de la fonction ovarienne pendant six mois réduit la douleur associée à l'endométriose. Les traitements hormonaux étudiés (contraceptifs oraux, danazol, progestatifs et agonistes de la GnRH) ont une efficacité comparable mais leurs effets indésirables et leurs coûts diffèrent (14).

3. Efficacité du traitement sur l'infertilité

La suppression de la fonction ovarienne pour améliorer la fertilité dans les endométrioses minime ou modérée n'est pas efficace et ne devrait pas être proposée pour cette seule indication. Il n'y a aucune preuve de l'efficacité du traitement dans les formes plus sévères (6).

II. Les traitements à l'étude

Les traitements médicamenteux actuels de l'endométriose sont certes efficaces, mais présentent des effets indésirables importants. De ce fait, il est difficile de prolonger ces traitements dans le temps ; or l'endométriose est une maladie récidivante. Les recherches s'orientent donc vers des médicaments mieux tolérés, tout en conservant l'efficacité.

Ainsi, les antagonistes de la GnRH sont actuellement en phase III, l'utilisation d'inhibiteurs de l'aromatase constitue un espoir chez les femmes ménopausées, et sont actuellement en phase II chez la femme non ménopausée, et les modulateurs des récepteurs à la progestérone ont montré des premiers résultats très prometteurs.

A plus long terme, certains traitements en lien direct avec les anomalies retrouvées chez les patientes endométriosiques pourraient être utilisés.

1. Les antagonistes de la GnRH

- Spécialités utilisées

Deux antagonistes de la GnRH sont actuellement commercialisés en France (14). Leur emploi est limité à la prévention des pics prématurés de LH chez les femmes en cours d'hyperstimulation ovarienne contrôlée dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation (65).

DCI	Spécialité	Forme galénique
Cétrorelix	CETROTIDE®	Solution injectable SC 0.25 mg/ml ou 3 mg/3ml
Ganirélix	ORGALUTRAN®	Solution injectable SC à 0.25 mg/0.5ml

Tableau 16 : Les antagonistes de la GnRH commercialisés en France (65)

- Relation structure-activité

Les antagonistes de la GnRH sont des analogues synthétiques qui se lient au récepteur de la GnRH mais sont incapables de provoquer la libération des gonadotrophines (14).

Ces molécules présentent des modifications structurales de la GnRH affectant les acides aminés en position 6 et 10, ainsi qu'en position 1, 2, 3 et 8 (14).

Les substitutions sur les trois premiers acides aminés permettent la liaison de l'antagoniste sur son récepteur. La substitution en position 6 crée un composé avec une demi-vie prolongée,

comme ce site est généralement attaqué par la dégradation enzymatique. Enfin, les premiers antagonistes de la GnRH synthétisés produisaient une libération substantielle d'histamine : les substitutions en position 8 et 10 ont éliminé ce problème (73).

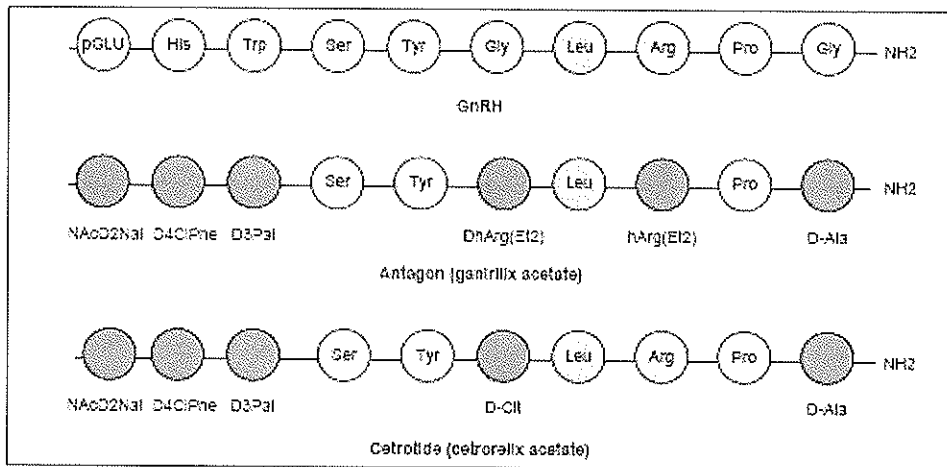


Figure 33 : Séquence en amino-acides de la GnRH et de ses principaux antagonistes (73)

- Mécanisme d'action

Alors que les agonistes de la GnRH en administration chronique diminuent l'expression des récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone et induisent la désensibilisation des cellules gonadotropes, les antagonistes de la GnRH se lient aux récepteurs de manière compétitive, avec une affinité supérieure à la GnRH ; ils empêchent la GnRH d'exercer son effet stimulateur sur l'hypophyse. Il n'y a donc pas d'effet « flare-up ». La sécrétion des gonadotrophines chute directement en quelques heures. Le mécanisme d'action des antagonistes de la GnRH dépend donc de l'équilibre entre GnRH endogène et antagoniste administré. Leur effet est donc hautement dose-dépendant, contrairement aux agonistes de la GnRH (14).

- Utilisation dans l'endométriose

Du fait de leur mécanisme d'action, les antagonistes de la GnRH offrent l'avantage d'une action plus rapide que les agonistes, avec une meilleure observance liée à l'amélioration rapide des symptômes. Leur coût est cependant plus élevé que celui des agonistes (73).

Pour démontrer la faisabilité d'un traitement par un antagoniste de la GnRH, neuf patientes atteintes d'endométriose confirmée ont été traitées par 3 mg de cétrorelix SC en administration hebdomadaire pendant deux mois. Une coelioscopie de contrôle effectuée sept semaines après a montré une diminution du score lésionnel dans quatre cas avec dans tous les cas un endomètre atrophique. En dehors des maux de tête constatés la première semaine, aucun effet secondaire n'a été significatif (14) (74).

L'abarelix est en cours d'évaluation (phase III) de manière à déterminer la dose optimale pour le traitement de l'endométriose. Plusieurs dosages ont été utilisés par voie SC avec des doses de 30, 60, 90 et 120 mg prescrites toutes les quatre semaines. La tolérance a été bonne pour tous les dosages et la dose optimale pour le traitement de l'endométriose devrait être de l'ordre de 90 ou 120 mg (74).

Aucun essai n'a cependant été publié concernant le traitement de l'endométriose par le ganirelix (74).

Les antagonistes font donc entrevoir des avantages potentiels intéressants, même si les données sont encore des plus restreintes. Leur rapidité d'action représente un progrès indéniable pour les femmes qui souffrent, évitant la période de « flare-up » observée avec les analogues de la GnRH (74).

- Effets secondaires et contre-indications

Effets secondaires

- Réactions cutanées locales au point d'injection (rougeur avec ou sans gonflement)
- Effets indésirables communs (>1%) : céphalées, nausées
- Effets peu fréquents (<1%) : sensations vertigineuses, asthénie, malaise

Contre-indications absolues

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Pathologie modérée ou sévère du rein ou du foie
- Grossesse et allaitement

- Mises en garde et précautions d'emploi

- des précautions particulières doivent être prises chez les femmes présentant des signes et des symptômes d'allergies. En l'absence de données cliniques, un traitement par un antagoniste de la GnRH n'est pas recommandé chez les femmes présentant des risques d'allergies sévères
- une interaction avec les médicaments histaminolibérateurs (AINS, codéine, morphiniques, β bloquants) est possible notamment chez les sujets sensibles

2. Les inhibiteurs de l'aromatase

Depuis plusieurs années, les inhibiteurs de l'aromatase sont utilisés comme hormonothérapie de deuxième ligne dans le cancer du sein des femmes ménopausées, après échec du tamoxifène (36). L'aromatase est responsable de la conversion de l'androstènedione en estrone et de la testostérone en estradiol. Le complexe enzymatique de l'aromatase est constitué de deux polypeptides dont le cytochrome P450 (75).

On distingue deux types d'inhibiteurs de l'aromatase en fonction de leur structure (75) :

➤ Les inhibiteurs stéroïdiens « suicidaires » ou irréversibles (exemestane : AROMASINE®) : ils se fixent sur le site d'action de l'enzyme qui transforme les androgènes en estrogènes. Pour pouvoir transformer à nouveau les androgènes en estrogènes, les cellules cibles doivent synthétiser à nouveau l'aromatase.

➤ Les inhibiteurs non stéroïdiens ou compétitifs : ils agissent sur la réductase du cytochrome P450, qui constitue le co-enzyme du complexe enzymatique ayant l'activité aromatase, de façon réversible et temporaire.

Cette dernière classe est la plus étudiée dans le traitement de l'endométriose ; en effet, ces molécules présentent des avantages en terme d'efficacité et de tolérance par rapport aux molécules anciennes (75).

- Spécialités disponibles

DCI	Spécialité	Forme galénique
Anastrozole	ARIMIDEX®	Comprimés 1 mg
Létrozole	FEMARA®	Comprimés 2.5 mg

Tableau 17 : Les inhibiteurs de l'aromatase à l'étude dans l'endométriose (75)

- Mécanisme d'action

L'anastrazole et le létrozole sont des anti-aromatase de type 2 : de ce fait, ils inhibent la formation d'estrogènes à partir de l'androstènedione et de la testostérone.

- Utilisation dans l'endométriose

Il est largement reconnu que l'endométriose est une maladie oestrogéno-dépendante, ce qui a été confirmé par l'efficacité des traitements qui interfèrent avec la production ovarienne d'oestrogènes.

Il y a deux sources importantes d'oestrogènes chez les femmes endométriosiques : les tissus périphériques (tissu adipeux, peau) et les cellules endométriosiques, qui peuvent produire localement des quantités importantes d'oestrogènes (73).

Plusieurs aberrations moléculaires ont été trouvées dans les lésions endométriosiques qui favorisent une augmentation de la concentration locale d'oestradiol. Les cellules stromales endométriosiques expriment l'aromatase P450 de façon aberrante. De plus, les cellules glandulaires endométriosiques sont déficientes en 17 β stéroïde deshydrogénase de type 2 (qui convertit l'oestradiol en oestrone dans l'endomètre eutopique). Le déficit de cette enzyme empêche donc l'inactivation de l'oestradiol et contribue à l'augmentation locale d'oestradiol. Ainsi, la sécrétion de l'oestradiol, non seulement par l'ovaire, le tissu adipeux et la peau, mais aussi par le tissu endométriosique lui-même, pourrait contribuer grandement à la formation des implants endométriosiques (14).

Ces phénomènes pourraient avoir un rôle majeur dans l'étiologie de l'endométriose et ces molécules pourraient servir de cibles dans le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques, par le biais de l'utilisation d'inhibiteurs de l'aromatase, permettant de bloquer

la synthèse des oestrogènes, sans retentir sur la production des autres stéroïdes importants (14).

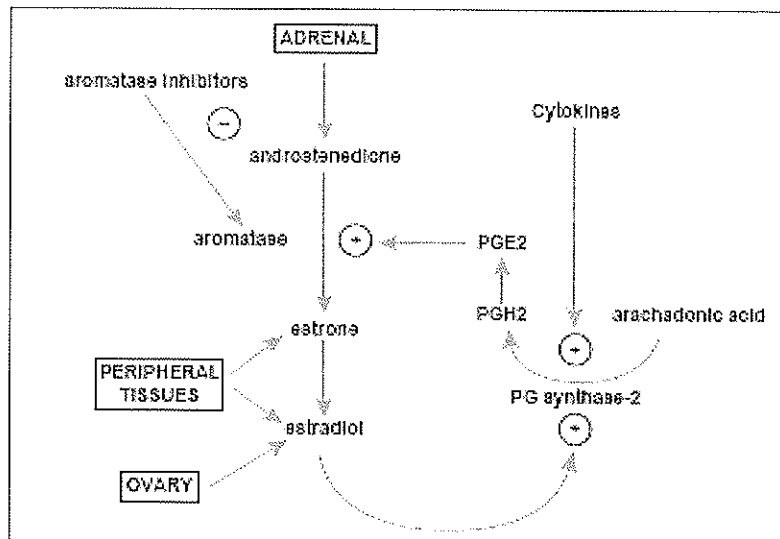


Figure 34 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'aromatase dans l'endométriose (73)

Les oestrogènes synthétisés ont la propriété de stimuler la synthèse de prostaglandines en activant une enzyme particulière, la cyclooxygénase 2 (COX2 ou prostaglandin synthase 2), ce qui entraîne un taux élevé de PGE2. La PGE2, à son tour, va stimuler l'aromatase (76). Il s'établit ainsi une boucle de stimulation excitatrice aboutissant à une production locale continue d'oestrogènes et de prostaglandines, aggravant le processus inflammatoire pathologique (36).

Chez la femme non ménopausée, l'ovaire est le site le plus important de la synthèse des oestrogènes. Chez la femme ménopausée, la formation des oestrogènes a lieu au niveau des tissus extra-glandulaires (tissu adipeux et peau). Le substrat majeur de l'aromatase dans ces tissus est l'androstènedione qui est ensuite convertit en oestradiol (76). Chez la femme, l'ovaire préménopausique est considéré comme résistant au blocage de la production d'oestrogènes par les inhibiteurs de l'aromatase du fait de l'augmentation réflexe des gonadotrophines (14). La hausse de FSH générée entraîne une stimulation ovarienne avec l'évolution de nombreux follicules (6).

Aucune étude n'a ainsi pu démontrer qu'il existait un blocage stéroïdogénique ovarien complet après administration d'inhibiteurs de l'aromatase. C'est la raison pour laquelle les inhibiteurs de l'aromatase ne sont pas utilisés pour traiter l'endométriose chez les femmes non ménopausées (sauf en cas de blocage préalable par les agonistes de la GnRH) (36).

Dans le cas de l'endométriose, ce traitement s'adresse vraisemblablement dans un premier temps aux femmes ménopausées ; quelques études présentent des résultats intéressants chez la femme non ménopausée, mais des études complémentaires sont nécessaires.

- Effets secondaires et contre-indications (65)

Effets secondaires

Chez la femme ménopausée :

- liée à l'hypoestrogénie : bouffées de chaleur, raréfaction des cheveux, sécheresse vaginale
- troubles digestifs, asthénie, somnolence, arthralgies, raideurs articulaires, céphalées, éruptions cutanées, augmentation du cholestérol total
- diminution de la densité minérale osseuse : ceci nécessite une surveillance avant, pendant et après le traitement

Il existe peu d'études concernant la femme non ménopausée. Les effets indésirables les plus communs retrouvés lors d'un essai de phase II chez des femmes endométriosiques ont été les maux de tête, des bouffées de chaleur, une modification de l'humeur, des douleurs musculaires et des saignements intermenstruels. La plupart de ces effets indésirables étaient modérés et se sont améliorés avec la poursuite du traitement (77).

Contre-indications absolues

- Hypersensibilité
- Administration concomitante d'une oestrogénothérapie
- Insuffisance hépatique et rénale sévère
- Grossesse et allaitement

3. Modulateurs sélectifs du récepteur de la progestérone

Les modulateurs sélectifs du récepteur de la progestérone ou SPRMs sont des ligands du récepteur de la progestérone. Leur mécanisme d'action est complexe et, pour le moment, que partiellement connu. La progestérone, ainsi que les différents SPRMs, agissent en se fixant sur des récepteurs nucléaires qui sont des facteurs de transcription. En présence de progestérone, il se produit une série d'événements intracellulaires : dissociation de protéines de choc thermique - qui stabilisent les récepteurs libres dans une conformation propice à la liaison du ligand -, activation et homodimérisation du récepteur et interaction de haute affinité au niveau de sites spécifiques de la chromatine, appelés « éléments de réponse à la progestérone ». Le même complexe récepteur-ligand n'agit pas de la même manière dans des cellules différentes et peut fonctionner comme agoniste dans certaines conditions et comme antagonistes dans d'autres conditions (78).

Des cofacteurs associés aux récepteurs modulent l'activité transcriptionnelle des récepteurs nucléaires : les co-activateurs augmentent l'activité transcriptionnelle du PR (progesterone receptor) et les co-répresseurs la diminuent.

On distingue :

➤ Les ligands de type 1 : ils empêchent la liaison du PR au PRE (progesterone response element) ou se lient au PRE et ne peuvent recruter que des corépresseurs. En agissant ainsi, ils se comportent en purs antagonistes de la progestérone. C'est le cas de l'onapristone (73).

➤ Les ligands de type 2 vont promouvoir la liaison du récepteur de la progestérone au PRE, ainsi leur capacité à altérer l'expression des gènes est très variable (selon la capacité à recruter des co-répresseurs ou co-activateurs) et pourrait dépendre du type de cellules, des concentrations cellulaires de co-activateurs et de co-répresseurs. C'est le cas de la mifépristone, du J1042, du J867 et du J956 aussi appelés mésoprogestines (73).

Seuls les ligands de type 2 ont été étudiés dans l'endométriose.

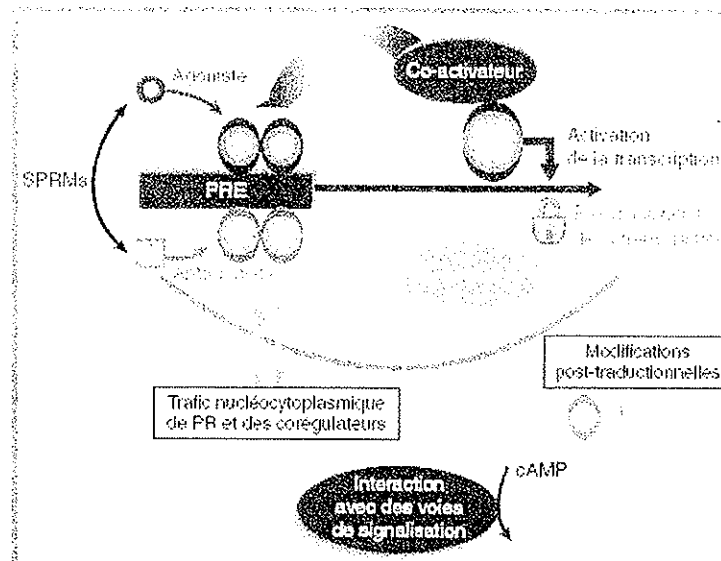


Figure 35 : Mécanisme d'action des SPRMs (78)

→ Cas de la mifépristone

La mifépristone est un 19 nor-stéroïde. Il s'agit de la noréthindrone auquel a été rajouté un radical 4-diméthyl-amino-phenyl en position 11.

Il a une haute affinité pour le récepteur à la progestérone et pour le récepteur des glucocorticoïdes. Il entre en compétition avec l'agoniste et le remplace. Il a une demi-vie de 20 heures environ (14).

- Indication

L'indication actuelle de la mifépristone est l'interruption thérapeutique de grossesse. Elle pourrait être à plus long terme indiquée dans l'endométriose et dans la prise en charge non chirurgicale des fibromes (79).

- Utilisation dans l'endométriose

Les antagonistes et les agonistes-antagonistes de la progestérone sont responsables chez le primate d'une atrophie endométriale, similaire à celle induit par la progestérone. Toutefois, le mécanisme est complètement différent. Il apparaît que la mifépristone cause une dégénération périartériolaire des artères spiralées endométriales. Les agonistes partiels entraînent

également la réduction du nombre et de la taille des artères spiralées mais pas de dégénération périartériolaire évidente. Malgré l'effet potentiel prolifératif sur l'endomètre du fait de l'activité antiprogestative, l'inhibition du développement du réseau vasculaire résulte en l'atrophie endométriale (73).

Pour les auteurs, la dose optimale de mifépristone serait de 50 mg par jour et la durée de traitement idéal serait de 6 mois (14).

- Effets secondaires

Les effets indésirables rapportés sont les bouffées de chaleur, fatigue, nausées et une hausse transitoire des transaminases. Aucun effet sur le profil lipidique ou sur la densité minérale osseuse n'a été observé (73).

4. Autres molécules

a. Les inhibiteurs du TNF α

L'endométriose doit être considérée comme une pathologie inflammatoire faisant intervenir diverses molécules et cytokines. Des thérapeutiques anti-cytokiniques ont donc été proposées. Une des cytokines les plus étudiées est le TNF α (Tumor Necrosis Factor α). Ce facteur sécrété par les macrophages est anormalement abondant dans le liquide péritonéal des femmes affectées d'endométriose. Une étude a montré que le TNF α était produit en quantité excessive par les cellules de la granulosa des femmes porteuses d'endométriose. Ce TNF α est capable de stimuler l'adhésion des cellules endométriales ainsi que leur prolifération.

En inhibant ou en modulant l'effet du TNF α , l'évolution de l'endométriose et de l'infertilité qui y est souvent associée pourrait donc être améliorée.

Une autre approche consisterait à moduler l'action du TNF α par le biais de la TNF Binding Protein-1 (TNF BP-1) qui est la forme soluble des récepteurs au TNF α . La TNF BP-1 forme des complexes de haute affinité avec le TNF α (36).

L'infliximab (anticorps monoclonal anti-TNF α) et l'étanercept ont donc été proposés comme nouveaux traitements de l'endométriose (79).

Des études récentes montrent que l'administration d'étanercept chez des babouins permet d'obtenir une diminution du score de l'AFS, mais également une diminution de la taille des lésions et des adhérences par rapport au groupe placebo (36).

Actuellement, il n'existe aucune donnée rapportant l'utilisation de cette thérapeutique dans l'endométriose humaine (36).

b. Les inhibiteurs de l'angiogénèse

De nombreux facteurs angiogéniques sont retrouvés au niveau des lésions endométriosiques. Le plus étudié de ces facteurs est le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) (73).

Il a été rapporté que le taux de VEGF était élevé dans le liquide péritonéal et au niveau de l'endomètre des femmes atteintes d'endométriose. Le VEGF semble nécessaire à l'implantation de l'endomètre ectopique (80).

Une étape thérapeutique serait d'essayer d'inhiber ces nouvelles structures vasculaires comme moyen d'empêcher le développement de l'endométriose. Chez la souris, plusieurs antiangiogéniques (endostatine, celecoxib et rosiglitazone) ont réduit le nombre et la taille des lésions endométriosiques. Une seule étude a été effectuée chez l'homme avec du thalidomide : un soulagement des douleurs a été observé (73).

c. Les modulateurs de la matrice extra-cellulaire

Les foyers d'endométriose se développent, se différencient et saignent comme l'endomètre eutopique. La matrice extra-cellulaire est remodelée au cours de ces phénomènes. Elle est aussi remaniée lors de la genèse des lésions d'endométrioses (15).

Le remodelage de la matrice extra-cellulaire nécessite l'action synergique d'enzymes capables de dégrader cette matrice. Les métalloprotéases matricielles (MMP) sont la famille d'enzymes dont l'implication dans ce phénomène paraît de plus en plus claire (66).

Leur action est régulée par des inhibiteurs spécifiques appelés « tissue inhibitors of metalloproteinases » (TIMPs). L'action de ces enzymes dans l'endométriose est généralement régulée par les hormones stéroïdes : les oestrogènes sont connus pour augmenter les MMPs endométriales, et la progestérone supprime l'action des MMPs. Le mécanisme d'action des MMPs endométriales et la régulation de leur activité sont complexes (73).

Une activité augmentée des MMPs a été décrite dans l'endométriose et l'on pense qu'elles jouent un rôle important dans la capacité de l'endomètre à envahir les tissus et à s'implanter. L'inhibition de ces enzymes pourrait être efficace dans l'inhibition du développement de l'endométriose. La valeur et la pertinence de cette approche dans l'endométriose doivent être évaluées (73).

d. La pentoxifylline et autres immunomodulateurs

La pentoxifylline est la première substance immunomodulatrice décrite comme pouvant réduire la production et l'action des cytokines inflammatoires et ainsi être responsable de la régression du tissu endométrial ectopique sans induire un état d'hypoestrogénie. Différentes études suggèrent que la pentoxifylline peut avoir un rôle bénéfique dans le traitement de l'endométriose associée à l'infertilité (puisqu'elle n'inhibe pas l'ovulation) ou dans l'endométriose seule (79).

Les doses varient de 400 à 1200 mg par jour. La molécule est très bien tolérée, avec pour effet indésirable majeur des douleurs gastriques. Une étude contre placebo avec soixante patientes a retrouvé un taux de grossesse de 31 % à douze mois sous pentoxifylline, contre 18.5 % dans le groupe placebo. Cette différence n'étant pas significative mais intrigante, des études supplémentaires doivent être menées (73).

Deux autres immunomodulateurs ont été utilisés expérimentalement. Chez la souris, l'administration intra-péritonéale de loxoribine, un immunomodulateur qui augmente l'activité des cytokines, montre une régression des implants endométriosiques. L'interféron $\alpha 2b$ a montré l'inhibition de la croissance des cellules endométriales en culture. Aucune étude n'a été conduite avec ces molécules chez les primates (73).

e. Les agonistes des récepteurs β des oestrogènes

Il est clairement établi que l'endométriose est une maladie oestrogéno-dépendante. On a récemment découvert que les oestrogènes possèdent deux récepteurs ER alpha et ER bêta. Alors que ER alpha est clairement relié à la prolifération de l'endomètre, la fonction de ER bêta n'est pas claire. Ce récepteur est exprimé dans une grande variété de tissus, incluant une

grande partie du système immunitaire. Mais il est exprimé de façon minime (quand il est exprimé) dans les tissus du système reproductif. L'ARNm de l'ER bêta est retrouvé dans le stroma endométrial, dans l'épithélium et dans les endométriomes, mais jusqu'à présent la protéine du récepteur n'a pas été retrouvée dans ces tissus. Néanmoins, en utilisant le modèle des souris avec des implants d'endométriose humaine, un agoniste ER bêta a permis de produire une régression des lésions. Plusieurs mécanismes possibles existent. Une explication pourrait être que les agonistes de l'ER bêta agissent comme immunomodulateurs intrapéritonéal chez la souris, favorisant la réponse immunologique à l'encontre des implants. Une seconde explication possible se tient dans la reconnaissance de l'ER bêta dans les cellules endothéliales de la vascularisation endométriale ; un effet antiangiogénique pourrait aussi expliquer la régression du tissu endométriosique chez la souris. Enfin, il est également possible que les études futures infirmeront la présence d'ER bêta dans l'endométriose, avec la possibilité que le récepteur agisse dans la cellule en tant qu'inhibiteur de l'ER alpha, par dimérisation avec les molécules ER alpha pour former un faux substrat (73).

CONCLUSION

L'endométriose génitale externe est une pathologie gynécologique courante. Les douleurs et l'infertilité qu'entraîne cette pathologie peuvent être traitées. Les différentes possibilités de prise en charge, médicamenteuses ou chirurgicales, ont conduit l'AFSSAPS à émettre des recommandations de bonnes pratiques, en fonction du contexte clinique, en 2005.

A l'heure actuelle, les traitements médicamenteux occupent une place modérée dans l'arsenal thérapeutique, avec une efficacité sur les symptômes douloureux uniquement, au prix d'une tolérance souvent médiocre au long cours.

Au niveau des traitements médicamenteux, le traitement idéal est donc celui qui associe les caractéristiques suivantes :

- une bonne tolérance au long cours
- une efficacité sur la douleur
- une efficacité sur la fertilité, ou, au moins, compatible avec la survenue d'une grossesse.

Aucun traitement disponible sur le marché ou même à l'étude ne présente ces caractéristiques.

Par ailleurs, la recherche sur l'endométriose est très active. Les défis à relever dans les années à venir résident dans :

- la mise en place d'un outil diagnostique moins invasif, permettant un diagnostic et un traitement précoce
- la mise en place d'un accompagnement global, pour le traitement de la douleur, de la fertilité, des troubles psychologiques associés à la pathologie et à ses traitements.

Le pharmacien peut intervenir à plusieurs niveaux dans cette pathologie. D'une part, il doit inciter à consulter en cas de prise d'antispasmodiques pour des dysménorrhées persistantes. D'autre part, il a le rôle de soutenir, et de s'assurer de la bonne observance du traitement. Il convient également de proposer un soutien associatif pour ces femmes au long parcours douloureux, auquel s'ajoutent les difficultés à concevoir.

BIBLIOGRAPHIE

1. PAGE P., CURTIS J., WALKER M., et al. Pharmacologie intégrée. Paris : Editions de Boeck Université, 1999, 606 p.
2. AUCHATRAIRE Angélique. Stérilités féminines d'origine hormonale : place des inducteurs de l'ovulation dans la stimulation monofolliculaire. Thèse de doctorat en pharmacie. Limoges : Université de Limoges, 2000, 80 p.
3. ANONYME. La reproduction. In : Université de Lyon. Disponible sur : <http://lyon-sud.univ1.fr/P2/Physio-LK/Reproduction.pdf> (Page consultée le 10 janvier 2008)
4. VACHERET N. L'appareil génital féminin. In : Université de Lyon. Disponible sur : <http://spiral.univ-lyon1.fr/polycops/HistologieFonctionnelleOrganes/GenitalFeminin/TexteP3.html> (Page consultée le 10 janvier 2008)
5. EMPERAIRE J.C. Gynécologie endocrinienne du praticien. 5^{ème} éd. Paris : Frison-Roche, 1995, 192 p.
6. CHAPELAIN LINE. L'endométriose externe : place des traitements médicamenteux actuels et perspectives d'avenir. Thèse de doctorat en pharmacie. Nantes : Université de Nantes, 2006, 107 p.
7. ANONYME. Rôle et anatomie fonctionnels de l'endomètre. Disponible sur : <http://www.embryology.ch/Francais/gnidation/role01.html> (Page consultée le 13 janvier 2008)
8. ZORN. J-R, SAVALE M. Stérilité du couple. 2^{ème} éd. Paris : Masson, 2005, 336 p.

9. ANONYME. L'ovogénèse : les stades folliculaires : des follicules primordiaux aux follicules tertiaires. Disponible sur :
<http://www.embryology.ch/Francais/cgametogen/oogenese02.html> (Page consultée le 13 janvier 2008)
10. FURELAUD G., CALVINO B. L'axe gonadotrope de la femme. Disponible sur :
<http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/cybernetique/04femme.html> (Page consultée le 13 janvier 2008)
11. CHANSON P., YOUNG J. Endocrinologie. Paris : Doin editeurs, 2000, 535 p.
(Collection Intermed)
12. ALLAIN P. Les médicaments. Paris : Editions Estem, 1996, 414 p.
13. Association Française des enseignants de Chimie Thérapeutique. Traité de chimie thérapeutique : les médicaments en relation avec les systèmes hormonaux. Paris : Tec&Doc Lavoisier, 1995, 841 p.
14. Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé. Recommandations de bonne pratique : les traitements de l'endométriose génitale. In : Site de l'AFSSAPS. Site disponible sur :
http://afssaps.sante.fr/pdf/5/rbp/endomet_argu.pdf (Page consultée le 15 janvier 2008)
15. BELAISCH J., AUDEBERT A., BROSENS I.A. et al. L'endométriose. 2^{ème} éd. Paris : Masson, 2003, 329 p.
16. HEDON B., MADELENAT P., DARGENT D. et al. Gynécologie. Paris : Ellipses, 1998, 602 p.
17. PAPIERNIK E., ROZENBAUM H., BELAISCH-ALLART J. Gynécologie. Paris : Flammarion, 1990, 787 p.

18. BALLWEG M.L. Impact of endometriosis on women's health: comparative historical data show that the earlier the onset, the more severe the disease. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 2004, 18, 2, p. 201-218.
19. VERCELLINI P., RAGNI G., TRESPIDI L. et al. Does contraception modify the risk of endometriosis? *Human Reproduction*, 1993, 4, p.547-551.
20. LOCKHAT F.B., EMEMBOLU J., KONJE J.C. The evaluation of the effectiveness of an intrauterine-administered progestogen (levonorgestrel) in the symptomatic treatment of endometriosis and in the staging of the disease. *Human reproduction*, 2004, 19, 1, p. 179-184.
21. DE FELIP E., GRAZIA PORPORA M., DI DOMENICO A. et al. Dioxin-like compounds and endometriosis: a study on Italian and Belgian women of reproductive age. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2004, 18, 2, p.177-200.
22. KONINCKX P. Epidémiologie de l'endométriose. Disponible sur : <http://www.gynsurgery.org/cgi-bin/ols.items.html> (Page consultée le 25 janvier 2008)
23. HEDIGER M.L, HARTNETT H., LOUIS G.M. Association of endometriosis body size and figures. *Fertility and sterility*, 2005, 84, 5, p. 1366-1374.
24. FERRERO S., ANSERINI P., REMORGIDA V. et al. Body mass index in endometriosis. *Journal de Gynécologie et d'Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 2005, 121,1, p.94-98.
25. STEFANSON H., GEIRSSON R., JONSSON H. et al. Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis. *Human Reproduction*, 2002, 17, 3, p. 555-559.
26. OUDERC P., DAGUES-BIE M. Dix-neuvièmes journées pyrénéennes de gynécologie. Tarbes : Infogyn, 2005, 199p.

27. CALHAZ-JORGE C., WOL B., NUNES J. et al. Clinical predictive factors for endometriosis in a Portuguese infertile population. *Human reproduction*, 2004, 19, 9, p.2126-2131.
28. PIKETTY M. Localisations des lésions endométriosiques : hypothèses physiopathogéniques ou la théorie des flux. *Réalités en Gynécologie-Obstétrique*, 2007, 124.
29. NISOLLE M., NERVO P. Endométriose stade I et II : implications physiopathologiques, cliniques et thérapeutiques. *Journal de Gynécologie, d'Obstétrique et de Biologie de la reproduction*, 2003, 32, p.4S11-4S14.
30. BULLETTI C., DEZIEGLER D., STEFANETTI M. Endometriosis: absence of recurrence in patients after endometrial ablation. *Human reproduction*, 2001, 16, 12, p.2676-2679.
31. TRESOR L. Endométriose : influence du délai entre traitement et fécondation in vitro. Thèse de doctorat en médecine. Limoges : Université de Limoges, 2002, 117 p.
32. OUZOUNIAN S., CHABBERT-BUFFET N. Physiopathologie de l'endométriose. *Médecine de la Reproduction*, 2007, 9, 1, p.17-20.
33. RABINEAU D. Précis d'embryologie humaine. Paris : Marketing, 1989, 127p.
34. BELAISCH J. Conceptions actuelles de la physiopathologie de l'endométriose. In : Site des Journées de Techniques Avancées en Gynécologie et Obstétrique. Disponible sur : http://www.lesjta.com/html2fpdf/article_pdf.php?ar_id=487 (Page consultée le 15 février 2008)
35. NISOLLE M., ALVAREZ M-L., COLOMBO M. et al. Pathogenèse de l'endométriose. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2007, 35, p.898-903.

36. VIGANO P. Perspectives en endométriose : nouvelles approches physiopathologiques et implications thérapeutiques futures. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 2003, 32, p.4S28-4S31.
37. BULUN S., ZEITOUN K., TAKAYAMA K. et al. Estrogen biosynthesis in endometriosis: molecular basis and clinical relevance. *Journal of Molecular endocrinology*, 2000, 25, p.35-42.
38. BULUN S., ZEITOUN K., TAKAYAMA K. et al. Estrogen production in endometriosis and use of aromatase inhibitors to treat endometriosis. *Endocrine Related Cancer*, 1999, 6, p.293-301.
39. ATTAR E., BULUN S.E. Aromatase and other steroidogenic genes in endometriosis: translational aspects. *Human Reproduction*, 2006, 12, 1, p.49-56.
40. EBERT A.D., BARTLEY J., DAVID M. Aromatase inhibitors and cyclooxygenase 2 (Cox 2) inhibitors in endometriosis: new questions-old answers? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 122, 2, 2005, p.144-150.
41. GAZVANI R., TEMPLETON A. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. *Human Reproduction*, 2002, 123, p.217-226.
42. GAGNE D., PAGE M., ROBITAILLE G. et al. Levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) in serum of patients with endometriosis. *Human Reproduction*, 2003, 18, 8, p. 1674-1680.
43. AUDEBERT A. Les endomériosés. Disponible sur :
<http://www.gyneweb.fr/sources/gyngene/endomet/sommaire.html> (Page consultée le 20 février 2008)
44. ANONYME. L'endométriose. In : Site de la faculté de Médecine de Necker. Disponible sur :
<http://www.educ.necker.fr/cours/gyneco/html/ENDOMETRIOSE.htm> (Page consultée le 20 février 2008)

45. AUDEBERT A. Les lésions profondes. In : Site infogyn. Disponible sur : http://www.infogyn.fr/2_Gynecologie.asp (Page consultée le 25 février 2008)
46. AUDEBERT A. Kyste ovarien endométriosique In : Site infogyn. Disponible sur : http://www.infogyn.fr/2_Gynecologie.asp (Page consultée le 26 février 2008)
47. FRITEL X. Les formes anatomocliniques de l'endométriose. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2007, 36, p.113-118.
48. WERY O., THILLE A., GASPARD U. et al. L'adénomyose : le point sur une pathologie méconnue. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2005, 34, 1, p. 633-648.
49. RINIERI C. Qu'est-ce que l'endométriose ? Le Moniteur des Pharmacies, 2003, 2500, II, p. 6-8.
50. ANONYME. L'endométriose. Site disponible sur : http://www.fertility.com/francais/concern/Infertility_in_Females/Anatomical/Endometriosis.jsp (Page consultée le 02 Mars 2008)
51. AUDEBERT A. Comment gérer les douleurs associées à l'endométriose ? Genesis, 2003, 87, p. 9-15.
52. ROMAN H. Prise en charge d'une endométriose douloureuse. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2007, 36, p.141-150.
53. CHAPRON C. Douleur et endométriose profonde. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2003, 32, p. 4S32-4S36.
54. FAUCONNIER A., DUBUISSON J-B., BREART G. Symptômes douloureux de l'endométriose. EMC-Gynécologie-Obstétrique, 2005, 2, 4, p. 297-311.
55. AUDEBERT A. Infertilité et endométriose profonde. In : Site infogyn. Disponible sur : http://infogyn.fr/2_Gynecologie (Page consultée la 21 mars 2008)

56. FRYDMAN R., FERNANDEZ H. L'endométriose. In : Site de l'Hôpital Antoine Béchère, Clamart. Disponible sur :
http://www.gyneco-beclere.com/endometriose_beclere.html (Page consultée le 21 mars 2008)
57. DARAÏ E., DETCHEV R., BARRANGER E. Thérapeutiques de l'endométriose : les lésions rectales. Journées AMP de l'Hôpital Tenon. Site disponible sur :
<http://www.s-m-r.org/prod/data/congres/others/Tenon062002/sommaire.htm> (Page consultée le 25 avril 2008)
58. AGOSTINI A., BLANC B. Endométriose et cancer. In : Site des Journées de Techniques Avancées en Gynécologie et Obstétrique. Disponible sur :
http://les.jta.com/2005.article.php?ar_id=1013 (Page consultée le 2 mai 2008)
59. MAUBON A., BAZOT M. Imagerie de l'endométriose. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2007, 36, p.129-134.
60. ROUANET J-P., VIALA M., MAUBON A. et al. IRM et endométriose. In : Site des Journées de Techniques Avancées en Gynécologie et Obstétrique. Disponible sur :
http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=1014 (Page consultée le 2 mai 2008)
61. KITAWAKI J.O., ISHIHARA H., KOSHIBA H. et al. Usefulness and limits of CA-125 in diagnosis of endometriosis without associated ovarian endometriomas. Human Reproduction, 2005, 20, 7, p.1999-2003.
62. PANEL P., RENOUEVEL F. Prise en charge de l'endométriose : évaluation clinique et biologique. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2007, 36, p.119-128.
63. ROSA E SILVA A.C., ROSA E SILVA J.C, FERRIANI R.A. Serum CA-125 in the diagnosis of endometriosis? International Journal of Gynaecology and Obstetrics, 2007, 96, 3, p.206-207.

64. SOMIGLIANA E., VIGANO P., TIRELLI A.S. et al. Use of the concomitant serum dosage of CA-125, CA 19-9 and interleukin-6 to detect the presence of endometriosis. Results from a series of reproductive age women undergoing laparoscopic surgery for benign gynaecological conditions. *Human reproduction*, 2004, 19, 8, p.1871-1876.
65. VIDAL 2008. 84^{ème} éd. Issy Les Moulineaux : 2008, 2632 p.
66. AZOULAY C., DARAI E. Traitements médicamenteux de l'endométriose (adénomyose exclue). *EMC Gynécologie Obstétrique*, 2005, p.312-328.
67. QUEREUX C. Dysménorrhées primaires et secondaires : diagnostic et traitement. In : Site infogyn. Disponible sur : http://www.infogyn.com/detail/fiches2/F_0109020202.html (Page consultée le 12 juin 2008)
68. LEFEBVRE-LACOEUILLE C., CATALA L., RACINE A.C. et al. Traitement médical de l'endométriose superficielle. *Réalités en Gynécologie Obstétrique*, 2008, 128, 1.
69. DOROSZ P.DOROSZ. 27^{ème} éd. Paris : Maloine, 2008, 1893 p.
70. LANSAC J., LECOMTE P., MARRET H. *Gynécologie*. 7^{ème} éd. Paris : Masson, 2007, 574 p. (Collection pour la Practicien).
71. ANONYME. Monographie de produit : le danazol. In : Site du laboratoire Sanofi-Aventis. Site disponible sur : <http://www.sanofi-aventis.ca/products/fr/cyclomen.pdf> (Page consultée le 15 juin 2008)
72. VALLE R.F. Endometriosis: current concepts and therapy. *International journal of Gynecology & Obstetrics*, 2002, 78, p. 107-119.

73. OLIVE D., LINDHEIM S.R., PRITTS E. New medical treatments for endometriosis. *Best practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 2004, 18, 2, p.319-328.
74. AUDEBERT A. Antagonistes de la GnRH : perspectives d'utilisations dans l'endométriose et les fibromes. In : Site des Journées de Techniques Avancées en Gynécologie et Obstétrique. Disponible sur : http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=28 (Page consultée le 20 juin 2008)
75. ATTAR E., BULUN E. Aromatase inhibitors: the next generation of therapeutics for endometriosis? *Fertility and Sterility*, 2006, 85, 5, p. 1307-1318.
76. BULUN E., IMIR G., UTSUNOMIYA H. et al. Aromatase in endometriosis and uterine leiomyomata. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 2005, 95, p.57-62.
77. AMSTERDAM L., GENTRY W., JOBANPUTRA S. et al. Anastrozole and oral contraceptives: a novel treatment for endometriosis. *Fertility and Sterility*, 2005, 84, 2, p.300-304.
78. CHABBERT-BUFFET N. Les progestatifs en cancérologie mammaire. Que peut-on attendre des antiprogestérones en carcinologie mammaire ? Disponible sur : http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/2042/9801/1/SFSPM_2006_09_232.pdf (Page consultée le 27 juin 2008)
79. VIGNALI M., INFANTINO M., MATRONE R. et al. Endometriosis: novel etiopathogenetic concepts and clinical perspectives. *Fertility and Sterility*, 2002, 78, 4, p.665-678.
80. American Society for Reproductive Medicine. Association between endometriosis and polymorphisms in endostatin and vascular endothelial growth factor and their serum levels in Korean women. *Fertility and Sterility*, 2008, 89, 1, p.243-245.

ANNEXES

GLOSSAIRE

Antigonadotrope	: Qui inhibe la sécrétion et/ou l'action des gonadotrophines
Décidualisation	: Transformation des cellules du stroma endométrial
Dyschésie	: Défécation difficile ou douloureuse
Dysménorrhées	: Trouble de la menstruation, en particulier menstruations pénibles et douloureuses
Dyspareunie	: Coït difficile ou douloureux chez la femme
Dysurie	: Miction difficile ou douloureuse
Endométriose externe	: Présence de tissu endométrial en dehors de l'utérus
Endométriose interne	: Présence de tissu endométrial dans le myomètre (synonyme d'adénomyose)
Endométriose profonde	: Infiltration des espaces sous-péritonéaux et/ou des organes par les lésions endométriosiques
Endométriome	: Kyste ovarien d'origine endométriosique

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	: Prévalence de l'endométriose dans la population générale	32
Tableau 2	: Classification révisée de l'AFS	53
Tableau 3	: Classification FOATI du groupe d'étude de l'endométriose	55
Tableau 4	: Symptômes associés à l'endométriose selon leur fréquence	56
Tableau 5	: Incidence estimée de la douleur selon les lésions	60
Tableau 6	: Taux de grossesse spontanés selon les stades	72
Tableau 7	: AINS utilisés dans le traitement de l'endométriose	75
Tableau 8	: Classification des progestatifs	82
Tableau 9	: Progestatifs ayant une AMM dans le traitement de l'endométriose	85
Tableau 10	: Progestatifs utilisés hors AMM dans le traitement de l'endométriose	85
Tableau 11	: Classification des progestatifs du plus antigonadotrope vers le moins antigonadotrope d'après Schindler	87
Tableau 12	: Progestatifs à privilégier en cas d'endométriose	88
Tableau 13	: Agonistes de la GnRH possédant l'AMM dans le traitement de l'endométriose	93
Tableau 14	: Séquence en amino-acides de la GnRH et de ses principaux agonistes	94
Tableau 15	: Puissance relative et demi-vie des agonistes de la GnRH	94
Tableau 16	: Les antagonistes de la GnRH commercialisés en France	106
Tableau 17	: Les inhibiteurs de l'aromatase à l'étude dans l'endométriose	109

LISTE DES FIGURES

Figure 1	: Structure de l'appareil féminin de la reproduction	12
Figure 2	: Structure de l'ovaire	13
Figure 3	: Les organes génitaux de la femme	15
Figure 4	: Structure schématique de l'endomètre et endomètre en phase sécrétoire	16
Figure 5	: Follicule primordial et primaire	19
Figure 6	: Follicule secondaire	19
Figure 7	: Follicule tertiaire	20
Figure 8	: Follicule de De Graff	21
Figure 9	: Représentation schématique d'un cycle sexuel chez la femme	23
Figure 10	: Formule de l'oestradiol	25
Figure 11	: Formule de la progestérone	25
Figure 12	: Variations des hormones ovariennes et hypophysaires	28
Figure 13	: Axe gonadotrope et rétrocontrôles	28
Figure 14	: Age des premiers symptômes pelviens	33
Figure 15	: Reflux menstruel d'endomètre suivi d'implantation et de cicatrisation. Corrélations anatomiques	39
Figure 16	: Synthèse des oestrogènes	43
Figure 17	: Endométriome dont la libération entraîne la fuite d'un liquide évocateur	46
Figure 18	: Localisations les plus fréquentes de l'endométriose	49
Figure 19	: Distribution anatomique de l'endométriose	51
Figure 20	: Symptômes les plus fréquemment rapportés dans l'endométriose	57
Figure 21	: Taux de CA 125 dans le sérum de patientes non atteintes d'endométriose, avec une endométriose de stade I/II puis III/IV	68
Figure 22	: Personne ayant dit à la patiente qu'il n'y avait aucun problème lors de l'évocation des symptômes de l'endométriose	69
Figure 23	: Nombre de fois où le médecin a été consulté avant que le diagnostic ne soit établi	70
Figure 24	: Sites d'action des traitements de l'endométriose	74
Figure 25	: Formule chimique de la progestérone	83

Figure 26	: Formule chimique de la chlormadinone	83
Figure 27	: Formule chimique du nomégestrol	84
Figure 28	: Formule chimique de la noréthistérone	84
Figure 29	: Formule chimique du danazol	90
Figure 30	: Mode d'action d'un agoniste de la GnRH	95
Figure 31	: Evolution (en %) de la masse osseuse chez six femmes traitées par 3.75 mg de leuproréline ou 800 mg de danazol	99
Figure 32	: Arbre décisionnel des principaux symptômes de l'endométriose rencontrés en soins primaires (hors infertilité)	104
Figure 33	: Séquence en amino-acides de la GnRH et de ses principaux antagonistes	107
Figure 34	: Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'aromatase dans l'endométriose	111
Figure 35	: Mécanisme d'action des SPRMs	114

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- 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 l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le devoir professionnel.

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 3331

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

Nom – Prénom : **VILLEJoubert Vanessa**

Titre de la thèse : **L'endométriose : traitements actuels et nouvelles approches thérapeutiques.**

RESUME DE LA THESE

L'endométriose, définie comme la présence d'endomètre en dehors de la cavité utérine, atteint environ 10 % des femmes en âge de procréer. Cette affection est responsable d'une variété de symptômes cliniques en particulier l'infertilité et des douleurs pelviennes chroniques qui peuvent être traités. L'AFSSAPS a émis en 2005 des recommandations de bonne pratique concernant le traitement de l'endométriose. La plupart des traitements proposés aux femmes atteintes d'endométriose sont basées sur le consensus que l'endométriose est une maladie hormonodépendante. A l'heure actuelle, les traitements sont certes efficaces mais au prix d'une tolérance souvent médiocre au long cours. De multiples avancées physiopathologiques récentes ont un rôle prometteur dans la mise au point de futures thérapeutiques médicales.

MOTS-CLES

Endométriose – Endomètre - Dysménorrhée - Douleurs pelviennes - Infertilité