

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2013

THÈSE N°

**ENDOMETRIOSE
ET ROLES DU PHARMACIEN D'OFFICINE
DANS LE PARCOURS DE SOINS D'UNE PATIENTE
A PROFIL ENDOMETRIOSIQUE**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 18 décembre 2013

par

Florence GALLARD

née le 23 janvier 1989, à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. Alexis Desmoulière, Professeur en Physiologie *Président de jury et Co-Directeur de thèse*

M. Pascal Piver, Gynécologue Obstétricien *Juge et Directeur de thèse*

M. Francis Comby, Maître de Conférences en Chimie organique et thérapeutique. *Juge*

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2013

THÈSE N°

ENDOMETRIOSE ET ROLES DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LE PARCOURS DE SOINS D'UNE PATIENTE A PROFIL ENDOMETRIOSIQUE

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 18 décembre 2013

par

Florence GALLARD

née le 23 janvier 1989, à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. Alexis Desmoulière, Professeur en Physiologie *Président de jury et Co-Directeur de thèse*

M. Pascal Piver, Gynécologue Obstétricien *Juge et Directeur de thèse*

M. Francis Comby, Maître de Conférences en Chimie organique et thérapeutique. *Juge*

LISTE DES PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCES POUR L'ANNEE 2013-2014

DOYEN DE LA FACULTÉ : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**
VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNÈRE**, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE
DESMOULIÈRE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES

PHARMACEUTIQUES :

LACHÂTRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIÈNE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	BACTÉRIOLOGIE ET VIROLOGIE

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIEN HOSPITALIER DES DISCIPLINES

PHARMACEUTIQUES : (en détachement)

PICARD Nicolas (à compter du 1/11/13)	PHARMACOLOGIE
--	---------------

MAÎTRES DE CONFÉRENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE

BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSÉE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNÈRE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
LÉGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALÉNIQUE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
SIMON Alain	CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE

PROFESSEUR :

ROUMIEUX Gwenhaël	ANGLAIS
--------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

IMBERT Laurent	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
-----------------------	-----------------------------------

ATTACHÉ TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

MAMMARI Nour (1/10/13 au 31/08/14)	MICROBIOLOGIE
VEDRENNE Nicolas (1/11/13 au 31/08/14)	CHIMIE ANALYTIQUE

REMERCIEMENTS

A Monsieur Alexis Desmoulière, Professeur en Physiologie,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant la présidence de ce jury de thèse, mais aussi le fait d'être Co-Directeur de celle-ci. Vous nous avez transmis vos connaissances durant les années passées sur les bancs de la Faculté de Pharmacie de Limoges, avec une grande pédagogie et un réel plaisir de nous communiquer votre savoir. Vos conseils m'ont été d'une aide précieuse dans ce travail de thèse.

A Monsieur Pascal Piver, Gynécologue Obstétricien,

Je souhaite vous remercier d'avoir dirigé ce projet et d'avoir su trouver le temps de m'accompagner dans cette thèse qui me tient tant à cœur. Merci de m'avoir guidée ainsi dans mon travail. Nous avons toujours pu trouver des disponibilités pour que puissiez m'aider et partager, avec moi, vos connaissances. Je vous prie de trouver le témoignage de ma respectueuse reconnaissance.

A Monsieur Francis Comby, Maître de Conférences en Chimie organique et thérapeutique,

Veillez recevoir mes sincères remerciements pour le fait d'être présent, aujourd'hui, pour juger mon travail de thèse. Vous êtes toujours disponible pour les étudiants, et ceci depuis notre première année de faculté, pour nous transmettre des notions pratiques et théoriques, que chaque étudiant se remémore une fois au comptoir.

A mes parents, à ma famille, à Renaud et à sa famille,

Que ce travail soit la reconnaissance de votre soutien et de vos encouragements.

Merci à toutes les personnes avec qui j'ai commencé mon métier et qui me l'ont fait aimer. Merci Adeline, Benoit, Catherine, Dominique, Françoise, Gaëlle, M. Tarnaud, Mme. Madoumier, Nathalie, Rolande, Sandra et Valérie. Je voudrais remercier tout particulièrement Simon Tarnaud pour son aide précieuse dans mon travail de thèse et tout particulièrement pour ses conseils sur le rôle du pharmacien d'officine quant à l'endométriose.

Aux amis de fac : Anne, Astrid, Audrey, Betty, Charlotte, Claire, Elsa, Evelyne, Floriane, Hélène, Marion et Vincent. Merci à tous les autres amis : Bertrand, Jérémy, Julie M. et Julie V., Manon B. et Manon D. et Sophie.

A ma sœur, Nathalie, sans toi ce travail n'existerait pas.

A ma grand-mère, Andrée.

Je vous dédie à toutes les deux cette thèse.

Table des matières

Liste des abréviations	11
Introduction.....	12
1. L'ENDOMETRIOSE	14
1.1. Rappels anatomiques et physiologiques de l'appareil génital féminin.....	14
1.1.1. Anatomie de l'appareil génital interne féminin	14
1.1.1.1. Ovaies.....	14
1.1.1.2. Trompes utérines.....	15
1.1.1.3. Utérus.....	15
1.1.1.4. Vagin.....	17
1.1.2. Physiologie du cycle menstruel de la femme.....	18
1.1.2.1. Axe hypothalamo-hypophyso-gonadique et régulations hormonales d'un cycle menstruel.....	18
1.1.2.2. Effets physiologiques cycliques des estrogènes et de la progestérone sur l'appareil génital féminin	22
1.1.3. La paroi utérine en détail : variations morphologiques au cours d'un cycle menstruel.....	23
1.1.3.1. Généralités.....	23
1.1.3.2. Mode d'action des estrogènes et de la progestérone au niveau de l'endomètre.....	23
1.1.3.3. Variations morphologiques endométriales au cours d'un cycle menstruel	24
1.1.4. Physiopathologie des dysménorrhées	28
1.2. L'endométriose	30
1.2.1. Définitions	30
1.2.2. Epidémiologie	31
1.2.2.1. Données statistiques d'incidence et de prévalence.....	31
1.2.2.2. Facteurs de risque	32
1.2.3. Etiologies.....	33
1.2.3.1. Théorie de l'implantation	33
1.2.3.2. Théories métaplasiques et embryonnaires	34
1.2.3.3. Théorie des métastases par voie lymphatique et vasculaire	34
1.2.3.4. Autres théories.....	34
1.2.3.5. Synthèse	35
1.2.3.6. Susceptibilité génétique et facteurs environnementaux	36
1.2.4. Physiopathologie.....	36
1.2.4.1. Physiopathologie de l'endométriose péritonéale	36
1.2.4.2. Physiopathologie de l'endométriose ovarienne	38
1.2.4.3. Physiopathologie de l'endométriose profonde	39
1.2.5. Anatomopathologie.....	39
1.2.5.1. L'endométriose péritonéale	40
1.2.5.2. L'endométriose ovarienne ou endométriome.....	41
1.2.5.3. L'endométriose profonde.....	41
1.2.5.4. Autres localisations rares	41
1.2.6. Classification(s).....	42
1.2.6.1. Classification r-AFS	42
1.2.6.2. Classification FOATI	43
1.2.6.3. Classification EFI	43
1.2.7. Séméiologie	45
1.2.7.1. Les douleurs	45
1.2.7.2. L'hypofertilité.....	48
1.2.7.3. Retentissement psychologique & social.....	49
1.2.7.4. Physiopathologie des troubles cliniques	50

1.2.8. Diagnostic	52
1.2.8.1. Bases de la stratégie diagnostique	52
1.2.8.2. Interrogatoire.....	52
1.2.8.3. Examen clinique.....	53
1.2.8.4. Examens complémentaires	54
1.2.8.5. Diagnostic différentiel	56
1.2.9. Evolution	57

2. PRISE EN CHARGE DE L'ENDOMETRIOSE 59

2.1. Principes thérapeutiques 59

2.2. La prise en charge médicamenteuse 60

2.2.1. AINS ayant une AMM dans les dysménorrhées	60
2.2.1.1. Molécules disponibles.....	60
2.2.1.2. Mode d'action et utilisation dans l'endométriose	62
2.2.1.3. Effets indésirables majeurs et contre-indications.....	63
2.2.2. Progestatifs utilisés à dose antigonadotrope	64
2.2.2.1. Rappels sur les progestatifs et leurs utilisations en thérapeutique	64
2.2.2.2. Molécules disponibles dans l'endométriose.....	66
2.2.2.3. Mode d'action et utilisation dans l'endométriose	67
2.2.2.4. Effets indésirables majeurs et contre-indications.....	68
2.2.3. Estroprogestatifs contraceptifs	69
2.2.3.1. Molécules disponibles dans l'endométriose.....	69
2.2.3.2. Mode d'action et utilisation dans l'endométriose	70
2.2.3.3. Effets indésirables majeurs et contre-indications.....	70
2.2.4. Danazol.....	71
2.2.4.1. Mode d'action et utilisation dans l'endométriose	71
2.2.4.2. Effets indésirables majeurs et contre-indications.....	72
2.2.5. Agonistes de la GnRH.....	73
2.2.5.1. Molécules disponibles dans l'endométriose.....	73
2.2.5.2. Mode d'action et utilisation dans l'endométriose	74
2.2.5.3. Effets indésirables majeurs et contre-indications.....	75

2.3. La prise en charge chirurgicale..... 77

2.3.1. Chirurgie radicale.....	77
2.3.2. Chirurgie conservatrice.....	77
2.3.3. Chirurgie de l'endométriose péritonéale superficielle	78
2.3.4. Chirurgie des endométriomes	78
2.3.5. Chirurgie des lésions profondes d'endométriose	79
2.3.6. Prévention des adhérences post-opératoires	79
2.3.7. Intérêt d'un traitement médical pré ou post-opératoire ?.....	79
2.3.8. Suivi des patientes.....	80

2.4. Protocoles de prise en charge (AFSSaPS 2005)..... 81

2.4.1. Les différentes prises en charge de l'endométriose selon l'AFSSaPS (2005).....	81
2.4.2. Principaux changements ou apports définis par les recommandations ESHRE 2013 sur la prise en charge de l'endométriose	85

2.5. Nouvelles approches thérapeutiques 86

2.5.1. Inhibiteurs de l'aromatase	87
2.5.2. SPRMs : les modulateurs sélectifs du récepteur à la progestérone.....	87
2.5.3. SERMs : les modulateurs sélectifs du récepteur aux estrogènes	88
2.5.4. Antagonistes de la GnRH.....	89
2.5.5. Sclérothérapie à l'éthanol des endométriomes	90
2.5.6. Utilisation des anti-COX-2	90

2.5.7. Utilisations de gestrinone.....	91
2.5.8. Applications vaginales et intra-utérines de danazol.....	91
2.5.9. Inhibition de l'angiogenèse via l'endostatine.....	92
2.5.10. Inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha ou anti-TNF α	93
2.5.11. Inhibiteurs des métalloprotéases matricielles	93
2.5.12. Inhibiteurs de la dopamine	94
2.5.13. Metformine	94
2.5.14. Statines	95
2.5.15. Règles hygiéno-diététiques et autres pistes thérapeutiques.....	95

3. ROLES DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LE PARCOURS DE SOINS D'UNE PATIENTE A PROFIL ENDOMETRIOSIQUE 99

3.1. Place du pharmacien d'officine dans le diagnostic de l'endométriose..... 99

3.1.1. Conseils à l'officine : les dysménorrhées. 100

3.1.2. Conseils à l'officine : les symptômes liés à l'endométriose. 102

3.2. Rôle d'information sur l'endométriose..... 103

3.3. La connaissance de la prise en charge médicamenteuse de l'endométriose par le pharmacien d'officine..... 104

3.3.1. Conseil lors de la dispensation d'AINS dans l'endométriose. 104

3.3.2. Conseil lors de la dispensation de progestatifs à dose antigonadotrope dans l'endométriose..... 105

3.3.3. Conseil lors de la dispensation d'estroprogestatifs contraceptifs dans l'endométriose. 107

3.3.4. Conseil lors de la dispensation de danazol dans l'endométriose. 109

3.3.5. Conseil lors de la dispensation d'agonistes de la GnRH dans l'endométriose. 109

3.4. Place du pharmacien dans le suivi de l'endométriose. 111

Conclusion..... 113

Références bibliographiques 115

Table des annexes..... 122

Table des illustrations 127

Serment de Galien 129

Liste des abréviations

- AFS : American Fertility Society (r-AFS : Revised American Fertility Society)
- AFSSaPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
 - Nouvellement ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
- AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ASRM : American Society for Reproductive Medicine
- AVC : Accident Vasculaire Cérébral
- CA : Cancer Antigen (antigène tumoral)
- CEP : Contraception Estro-Progestative
- CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
- COX : cyclooxygénase
- DCI : Dénomination Commune Internationale
- DES : diethylstilbestrol
- DIU : Dispositif Intra-Utérin
- DPC : Douleurs Pelviennes Chroniques
- EFI : Endometriosis Fertility Index
- ER α et ER β : Récepteurs des Estrogènes de type α et β
- ESHRE : European Society of Human Reproduction and Embryology
- FIV : Fécondation In Vitro
- FSH : Follicle Stimulating Hormone
- GEE : Groupe d'Etude de l'Endométriose
- GnRH : Gonadotrophin Releasing Hormone
 - Equivalent de LH-RH : Luteinizing Hormone - Releasing Hormone
- hsCRP : Protéine C Réactive de haute sensibilité
- ICSI : Injection Intra-Cytoplasmique de Spermatozoïde
- IL : interleukine
- IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
- IIU : Insémination Intra-Utérine
- IM : Intra-Musculaire
- LFS : Least Function Score (ou score fonctionnel minimal)
- LH : Luteinizing Hormone
- MIF : Macrophage migration Inhibitory Factor (ou facteur inhibiteur de la migration des macrophages)
- MMP : Matrix Metalloprotease (ou métalloprotéase matricielle)
- PG : prostaglandine
- PMA : Procréation Médicalement Assistée
- PRA et PRB : Récepteurs de la Progestérone de type A et B
- SC : Sous-Cutané
- SERMs : Selective Estrogen Receptor Modulators (modulateurs sélectifs du récepteur aux estrogènes)
- SPRMs : Selective Progesterone Receptor Modulators (modulateurs sélectifs du récepteur à la progestérone)
- TGF β 1 : Transforming Growth Factor β 1 (facteur de croissance de transformation β 1)
- THS : Traitement Hormonal Substitutif
- TIMP : Tissue Inhibitors of Matrix Metalloprotease (inhibiteurs tissulaires des MMP)
- TNF α : Tumor Necrosis Factor α (facteur de nécrose tumorale α)
- VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire)

Introduction

« L'endométriose est une maladie simple ! [1] » selon certains auteurs, pour d'autres elle demeure énigmatique et complexe. C'est, en réalité, une pathologie gynécologique chronique et fréquente de la femme en âge de procréer, affectant directement leur féminité au quotidien. Elle se définit par la présence de tissu endométrial hormonodépendant, comportant à la fois des glandes et du stroma, en dehors de l'endomètre et du myomètre. Une femme sur dix en est atteinte, mais différentes expressions cliniques se côtoient : des formes asymptomatiques à celles dont les retentissements physiques, psychiques et sociaux sont importants. Bien que deux entités cliniques se démarquent dans l'endométriose – les douleurs et l'hypofertilité – celles-ci ne sont pas toujours présentes chez les patientes, et leurs gravités relatives diffèrent. La pose du diagnostic de cette pathologie est encore beaucoup trop tardive. Il est noté un délai moyen de sept ans avant de mettre un nom sur les algies de ces femmes. Malgré des douleurs pelviennes parfois sévères, celles-ci parlent difficilement de leurs souffrances physiques et psychologiques, ou leurs plaintes sont banalisées. Il en résulte un important retard diagnostique au terme d'une longue errance thérapeutique, avec aggravation de la maladie. Cette problématique implique toutes les professions de santé, souvent insuffisamment formées sur la question de l'endométriose.

La prise en charge de cette pathologie hormonodépendante comporte deux versants : un arsenal médicamenteux, non curatif mais suspensif de l'endométriose (antalgiques, traitements hormonaux), et un autre chirurgical (conservateur ou non). Ces traitements sont lourds et, parfois, à entreprendre sur le long terme. Cette prise en charge doit être individuelle et repensée fréquemment en fonction de l'évolution de la pathologie d'une part, mais aussi en fonction des désirs de la patiente (besoin de contraception ou encore envie de conception). Ceci implique la notion de suivi des patientes à profil endométriosique, puisque l'endométriose est une maladie évolutive, dans le but d'une prophylaxie des récurrences par exemple.

Au comptoir, le pharmacien d'officine et son équipe accueillent, au quotidien, les patientes étiquetées « endométriosiques » ou bien celles potentiellement atteintes par l'endométriose. L'officine de pharmacie est un lieu d'échange et de communication dont les changements actuels ont permis de conférer au pharmacien de nouvelles missions, pour élargir son champ de compétence. Il y a une place pour ce professionnel de santé dans le parcours de soins des patientes à profil endométriosique, tant dans la démarche diagnostique qu'à propos du rôle d'information sur l'endométriose. Lorsqu'un diagnostic est posé, le pharmacien doit être présent pour expliquer la prise en charge médicamenteuse, et prodiguer des conseils à ces patientes dans le but d'une observance optimale. Il est aussi là pour suivre l'évolution de cette prise en charge et accompagner les patientes dans leur traitement.

Après un rappel anatomique et physiologique de l'appareil génital féminin, une définition de l'endométriose sera posée, puis sa prise en charge détaillée. Enfin, les rôles que peut jouer l'équipe officinale dans le parcours de soins de ces patientes seront approfondis.

1^{ère} partie :

L'endométriose

1. L'endométriose

1.1. Rappels anatomiques et physiologiques de l'appareil génital féminin

1.1.1. Anatomie de l'appareil génital interne féminin

[2] [3]

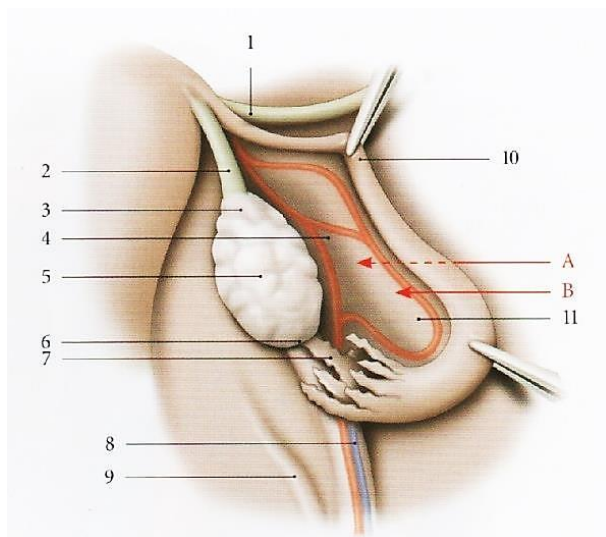
Avant de commencer à décrire l'endométriose, des repères simples et clairs sur l'appareil génital interne de la femme sont nécessaires. Ovaires, trompes utérines, utérus et vagin sont ainsi exposés successivement.

1.1.1.1. Ovaires

Les ovaires sont les glandes sexuelles ovoïdes paires de la femme. Ce sont les seuls organes du système génital féminin intra-péritonéaux, contrairement aux autres sous-péritonéaux. En premier lieu situés dans la fosse ovarique chez la nullipare, ils demeurent ensuite dans la fosse infra-ovarique chez la multipare. Trois ligaments et le mésovarium (partie du ligament large) amarrent l'ovaire qui est cependant mobile dans la cavité péritonéale. La vascularisation ovarienne est riche via l'artère ovarique et un important plexus veineux. Un système lymphatique est également bien présent ainsi qu'un système d'innervation appelé plexus ovarique. L'aspect extérieur d'un ovaire est irrégulier car les dépressions et saillies correspondent aux follicules sous-jacents ainsi qu'aux cicatrices post-ovulatoires.

La structure ovarienne est double : une zone périphérique est appelée **cortex** tandis que celle centrale se nomme **médulla**. La première zone contient en ordre dispersé des follicules à divers stades de maturation : primordiaux, primaires, secondaires, tertiaires, stades dégénératifs, corps lutéaux cycliques ou gravidiques en cas de fécondation, corps blancs en cas d'involution. C'est le follicule tertiaire ou de De Graaf qui contient l'ovocyte primaire destiné à être fécondé dans la trompe utérine. Enfin, la médulla ovarique est une zone de tissu conjonctif, riche en vaisseaux.

Les ovaires assurent une double fonction : ce sont d'abord des **glandes endocrines** qui sécrètent des estrogènes (majoritairement de l'estradiol) et de la progestérone, mais ils produisent également les **ovocytes**.



- A : fosse préovarique
 B : récessus tubo-ovarique
 1 : ligament rond
 2 : ligament propre de l'ovaire
 3 : extrémité utérine
 4 : mésovarium
 5 : ovaire (bord libre)
 6 : extrémité tubaire
 7 : frange ovarique
 8 : ligament suspenseur de l'ovaire
 9 : pli de l'uretère
 10 : trompe utérine
 11 : mésosalpinx

Figure 1 : Ovaire et trompe droite [2]

1.1.1.2. Trompes utérines

Chaque trompe utérine mesure une dizaine de centimètres et sert à relier un ovaire à une corne utérine. C'est la partie distale d'une trompe qui doit servir de lieu de fécondation d'un ovocyte par un spermatozoïde. Une trompe utérine demeure très mobile malgré les ligaments qui la maintiennent. Chaque trompe est vascularisée, innervée et parcourue par un réseau lymphatique.

Quatre parties composent ces conduits musculo-membraneux marqués par de très nombreux plis internes : le **segment utérin** est inclus dans la corne utérine, suivi par **l'isthme**, **l'ampoule** et enfin **l'infundibulum tubaire** (ou pavillon) qui s'ouvre dans la cavité péritonéale. Cette dernière partie présente la forme d'un entonnoir évasé, et l'ostium tubaire permet de faire communiquer les cavités tubaires et péritonéales. Des franges tubaires composent la base libre de l'infundibulum et certaines adhèrent au ligament infundibulo-ovarique ce qui permet d'atteindre l'ovaire. Au moment de l'ovulation, ces franges enserrant l'ovaire pour capter l'ovocyte. S'il y a fécondation, la trompe servira aussi de lieu de transit au zygote, pendant quelques heures. L'épithélium des trompes va alors « orienter » ce zygote vers la cavité utérine pour éviter une implantation ectopique (en cas d'adhésion à la paroi des trompes).

1.1.1.3. Utérus

L'utérus est l'organe de la nidation et de la gestation, amarré dans la cavité pelvienne par des ligaments, entre la vessie et le rectum. Il est piriforme, musculaire et creux. L'utérus est penché en avant (antéversion), plié sur lui-même (antéflexion) mais peut-être rétroversé et rétrofléchi en fonction de la position prise par la femme. Sa taille atteint une dizaine de centimètres chez la multipare, mais peut être multipliée par trois s'il devient gravide à terme. Siège de modifications importantes dans la vie d'une femme, la structure utérine est rythmée par les cycles

menstruels et les grossesses. S'il n'y a pas de fécondation, chaque cycle menstruel se termine par les menstruations.

Trois parties le composent : le **corps utérin** se prolonge via les cornes utérines reliées aux trompes, l'**isthme utérin** est la partie rétrécie qui amène au **col utérin** faisant saillie dans le vagin. Seul le corps de l'utérus bénéficie d'une très grande mobilité. Le canal cervical est une cavité réelle contenant la glaire cervicale et qui sépare utérus et vagin. L'artère utérine et les plexus veineux utérins ainsi qu'un système lymphatique servent à vasculariser l'organe qui est aussi innervé.

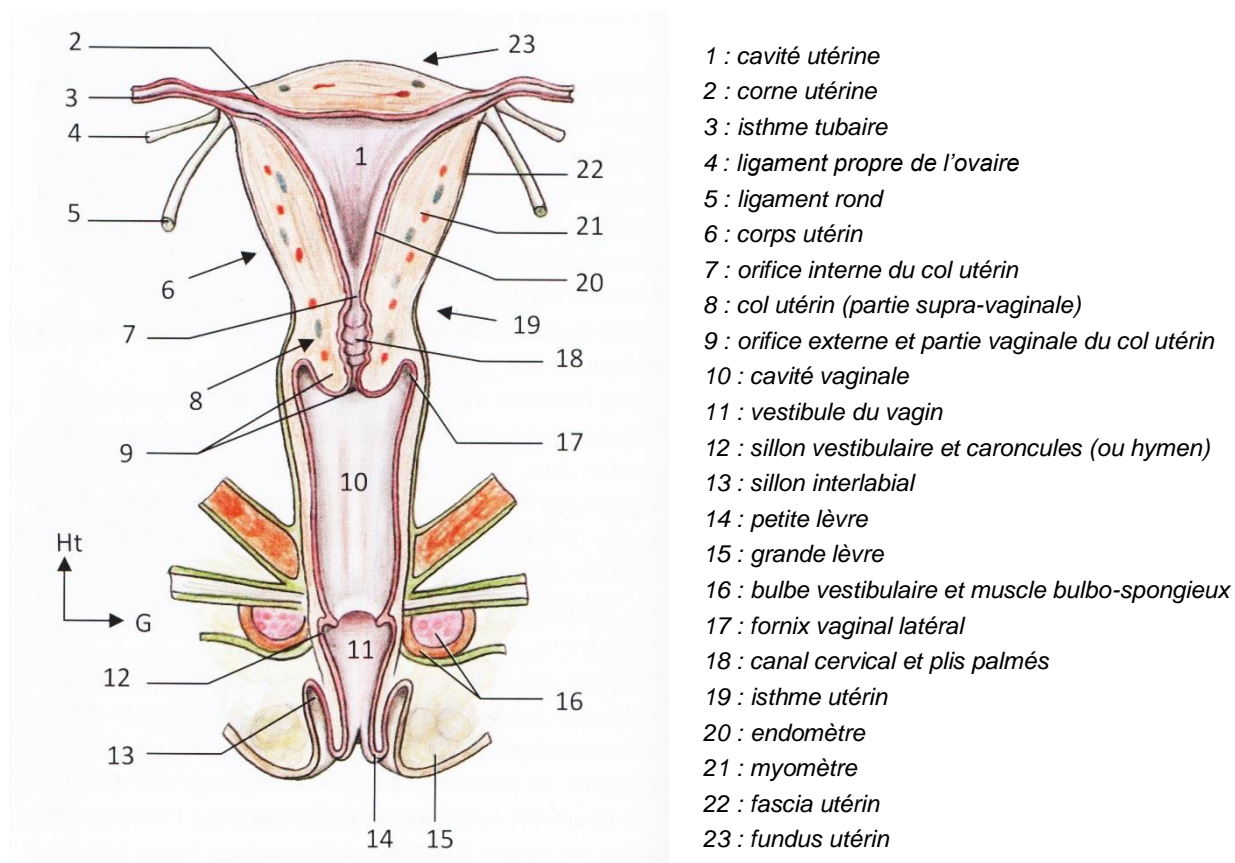


Figure 2 : Coupe frontale de l'utérus, du vagin et de la vulve [3]

Une coupe utérine révèle des tuniques successives :

- Le **périmétrium** externe est constitué du péritoine ou du fascia utérin (tissu conjonctif) pour les surfaces non péritonisées.
- Le **myomètre** est la tunique musculaire intermédiaire.
- L'**endomètre** est la muqueuse qui tapisse la cavité utérine et dont la structure varie au fil du cycle menstruel de la femme.

Le périmétri­um est d'autant plus adhérent qu'on s'ap­proche du fundus uté­rin. En avant, pé­ritoines uté­rins et vésicaux forment le cul-de-sac vésico-uté­rin, tandis qu'en ar­rière, se trouve le cul-de-sac de Douglas ou recto-uté­rin avec le rectum. Myomètre et endomètre seront décrits plus longuement par la suite de par l'importance que revêt la connaissance précise de leur morphologie dans la physiopathologie de l'endométriose.

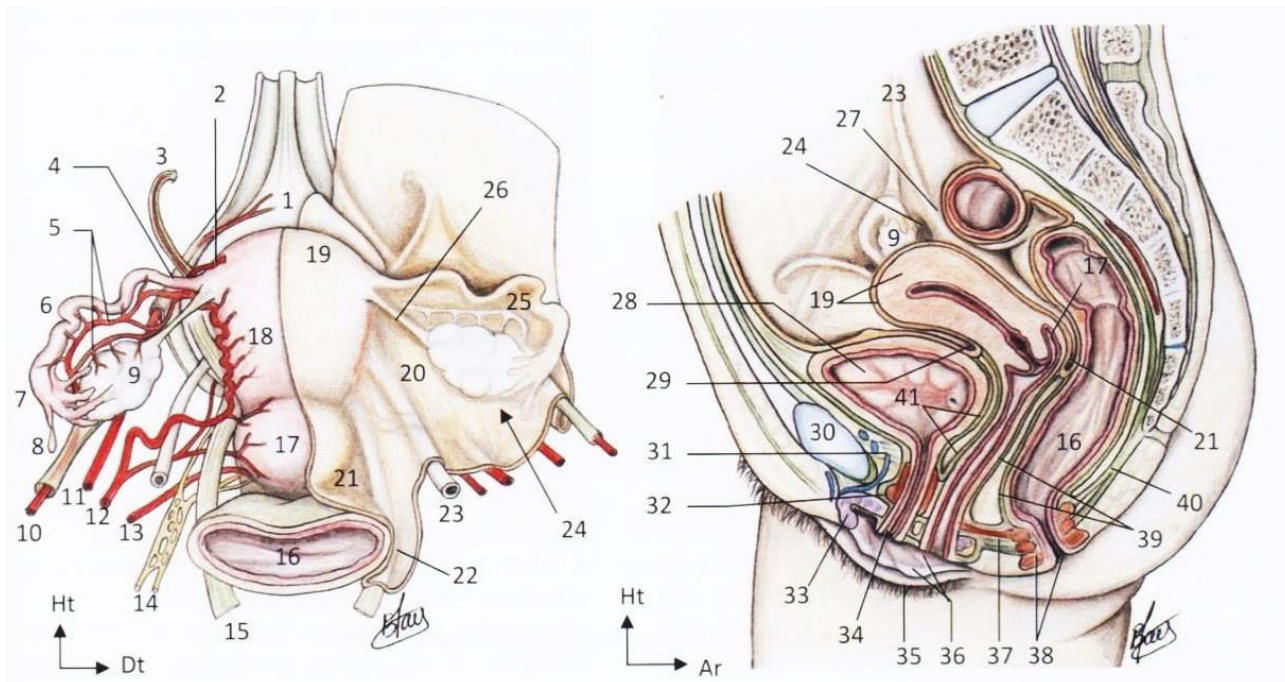


Figure 3 : Appareil génital féminin (vascularisation et rapports) [3]

A gauche : Vue postérieure de l'utérus et de ses annexes.

A droite : Coupe sagittale médiane du pelvis et du périnée de la femme.

1 : apex vésical. 2 : artère du fundus utérin. 3 : ligament rond et son artère. 4 : isthme tubaire. 5 : arcades infra-tubaire et infra-ovarique. 6 : ampoule tubaire. 7 : infundibulum tubaire. 8 : appendice vésiculeux (vestige mésonéphrique inconstant). 9 : ovaire. 10 : ligament suspenseur de l'ovaire et artère ovarique. 11 : artère ombilicale. 12 : artère utérine et sa branche cervico-vaginale. 13 : artère vaginale. 14 : plexus hypogastrique inférieur. 15 : ligament utéro-sacral. 16 : rectum. 17 : fornix vaginal postérieure. 18 : corps utérin et artères corporéales. 19 : fundus utérin et périmétri­um. 20 : ligament large. 21 : cul-de-sac recto-uté­rin. 22 : fosse pararectale. 23 : urètre. 24 : fosse ovarique. 25 : mésosalpinx. 26 : pli du ligament propre de l'ovaire. 27 : fosse infra-ovarique. 28 : vessie. 29 : cul-de-sac vésico-uté­rin. 30 : symphyse pubienne. 31 : espace et plexus veineux retro-pubien (ligament pubo-vésical). 32 : muscle sphincter de l'urètre. 33 : gland du clitoris. 34 : ostium externe de l'urètre. 35 : grande lèvre. 36 : petite lèvre et vestibule du vagin. 37 : centre tendineux du périnée et muscle recto-urétral. 38 : anus et sphincter anal. 39 : fascias vaginal et rectal, délimitant le septum recto-vaginal. 40 : ligament ano-coccygien. 41 : fascias vésical et vaginal, délimitant le septum uro-génital.

1.1.1.4. Vagin

Conduit musculo-membraneux d'environ neuf centimètres, le vagin sert d'organe de la copulation. Il est maintenu par différentes structures solidaires dont le périnée et les ligaments utéro-sacraux. C'est en quelque sorte la clef de voûte de la statique des organes pelviens. Drainage lymphatique, vascularisation et innervation y sont assurés. Le vagin ne contient pas de glandes : les sécrétions vaginales présentes sont en réalité des transsudats. Son insertion sur le col utérin est nommée fornix vaginal. Comme pour l'utérus, trois tuniques se superposent au

niveau vaginal : fascia, tunique musculaire et muqueuse. Elles suivent également les perturbations cycliques subies par l'endomètre. Une tunique spongieuse est aussi décrite en tant que sous-muqueuse. Le vagin s'ouvre sur la vulve dont le vestibule est partiellement fermé par l'hymen avant les premiers rapports sexuels.

1.1.2. Physiologie du cycle menstruel de la femme

1.1.2.1. Axe hypothalamo-hypophysio-gonadique et régulations hormonales d'un cycle menstruel

[4] [5] [6]

1.1.2.1.1. Généralités

Les cycles menstruels rythment la vie d'une femme depuis son adolescence jusqu'à la ménopause. Est considéré comme cycle menstruel, l'ensemble des variations anatomiques et physiologiques de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien et de l'appareil génital de la femme.

La durée d'un cycle menstruel varie en fonction de l'âge et de chaque femme, mais la référence est de **28 jours**. Par définition, le premier jour du cycle est marqué par l'hémorragie liée à la menstruation, seul point de repère clairement visible dans la vie génitale d'une femme. S'ensuit la phase proliférative qui dure de 12 à 20 jours en pratique mais qui est théoriquement fixée à 14 jours. En effet, l'ovulation survient idéalement au 14^{ème} jour du cycle, la période du début des saignements jusqu'à l'ovulation étant donc variable. On parle de « fenêtre d'implantation » pour décrire la phase de réceptivité maximale endométriale de l'œuf. Celle-ci dure en moyenne 3 jours et a lieu environ 7 jours après l'ovulation (délai que met l'œuf pour rejoindre l'utérus). Si l'ovocyte n'est pas fécondé, le corps jaune régresse en une dizaine de jours, et le déclin des taux hormonaux d'estrogènes et de progestérone marque le début d'un nouveau cycle car l'endomètre alors construit idéalement pour une nidation n'a plus lieu d'être. La deuxième moitié d'un cycle menstruel ou phase lutéale est constante (14 jours).

1.1.2.1.2. Variations hormonales au cours d'un cycle menstruel et effets feedback

L'axe hypothalamus-hypophyse-ovaires se concrétise par des échanges hormonaux complexes qui permettent un strict contrôle des cycles menstruels via des effets *feedback* (ou de rétrocontrôle) négatifs. A chaque niveau de cet assemblage, des hormones particulières et distinctes agissent pour contrôler la production d'autres hormones. On distingue ainsi trois niveaux d'action : hypothalamus, antéhypophyse et ovaires. Ces trois « étages » sont interdépendants.

Au niveau de la face ventrale de l'encéphale, l'**hypothalamus** est constitué de plusieurs noyaux dont certains ont pour fonction de sécréter la GnRH (Gonadotrophin Releasing Hormone) ou LH-RH (Luteinizing Hormone Releasing Hormone). Cette hormone est sécrétée de manière

pulsatile et de façon autonome dans le système veineux porte hypothalamo-hypophysaire. Cette pulsatilité peut être cependant modulée par de nombreux facteurs.

Le lobe antérieur de l'**hypophyse** est ainsi réceptif à la GnRH et peut à son tour sécréter deux types d'hormones appelées gonadotrophines, via ses cellules gonadotropes. Il s'agit de la **LH** (Luteinizing Hormone) et de la **FSH** (Follicle Stimulating Hormone). Leur sécrétion est pulsatile et la quantité sécrétée est variable au cours du cycle. La pulsatilité de la sécrétion de GnRH est essentielle pour stimuler l'activité des cellules gonadotropes de l'antéhypophyse. Une sécrétion continue ou absente bloquerait ainsi la sécrétion de LH et FSH.

La concentration sérique de **LH** augmente en fin de phase folliculaire pour voir son apogée au moment du pic ovulatoire qui permet, comme son nom l'indique, l'ovulation au 14^{ème} jour du cycle. Sa concentration décroît alors lentement jusqu'aux menstruations.

Celle de **FSH** est assez importante en début de cycle et diminue en fin de phase folliculaire. Cependant, un pic de FSH, de plus faible amplitude, accompagne le pic de LH juste avant l'ovulation.

Au niveau des **ovaires**, LH et FSH agissent sur des récepteurs spécifiques folliculaires et permettent la maturation des follicules ainsi que la sécrétion d'hormones particulières : progestérone et estrogènes (l'estradiol étant le plus actif). La stéroïdogenèse ovarienne se fait donc dans les follicules.

La **FSH** permet la maturation des follicules ovariens, mais aussi l'expression d'une enzyme appelée aromatisation (responsable de l'étape finale de biosynthèse des estrogènes) ou encore la sécrétion d'inhibine B. Cette dernière freinera en retour la sécrétion de FSH. En début de cycle, c'est l'élévation transitoire du taux de FSH (faisant suite à l'effondrement des taux d'estradiol en fin de cycle précédent) qui permet d'initier un nouveau cycle ovarien par recrutement de certains follicules en dormance. Ces follicules en croissance sécrètent alors des estrogènes, induisant alors un effet *feedback* négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique et entraînant ainsi une diminution du taux de FSH à partir du 8^{ème} jour du cycle.

La **LH** a un rôle déterminant à la fin de la phase folliculaire puisqu'elle va inhiber le processus de maturation des follicules ovariens et stimuler la formation des estrogènes par les cellules de ces mêmes follicules.

Les sécrétions hormonales ovariennes contrôlent en retour le fonctionnement des deux étages supérieurs de la cascade hormonale que sont l'hypothalamus et l'hypophyse : ce sont des effets *feedback* négatifs.

L'estradiol est l'estrogène majoritaire. Il est surtout sécrété en phase folliculaire par les ovaires.

- Le taux d'estradiol est faible en début de cycle, tout comme ceux de FSH et de LH. Ce phénomène est déterminant puisque seulement un follicule arrivera à se démarquer dans un environnement particulièrement pauvre en FSH et en LH. C'est le follicule dominant qui libérera l'ovocyte par la suite.
- Ce follicule se met à produire de fortes quantités d'estrogènes, entraînant ainsi une sécrétion importante de gonadotrophines jusqu'à obtention des pics de LH et de FSH qui vont déclencher l'ovulation.
- La forte sécrétion de GnRH induit cependant une désensibilisation des cellules gonadotropes hypophysaires : il s'en suit une chute des taux de FSH et de LH.

Après l'ovulation, la deuxième moitié du cycle peut commencer avec la transformation du follicule dominant en corps jaune.

Un second pic d'estradiol de moindre ampleur a lieu au milieu de la phase lutéale (une semaine après l'ovulation) au moment de l'implantation embryonnaire s'il y a eu fécondation.

La progestérone est produite pendant la deuxième partie du cycle par le corps jaune ovarien (qui a une durée de vie de 14 jours, en l'absence de fécondation). Cette hormone exerce à son tour un effet *feedback* négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire : les taux de LH et de FSH s'amoindrissent.

L'élévation des taux de progestérone correspond à la période d'implantation idéale et à la hausse de la température corporelle.

L'arrêt de l'activité du corps jaune signe une chute des taux de progestérone et donc la fin de son rétrocontrôle négatif. Un nouveau cycle reprend alors avec l'arrivée des menstruations. Les taux de FSH et de LH peuvent ainsi recommencer à augmenter progressivement avec la sélection progressive d'un nouveau follicule dominant.

D'autres facteurs viennent moduler les sécrétions de GnRH, LH et FSH soit pour les inhiber comme la prolactine (hormone hypophysaire), soit pour les stimuler comme le neuropeptide Y. L'état nutritionnel intervient également sur le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysogonadique : le jeûne, la dénutrition, l'anorexie mentale entraînent parfois des aménorrhées d'origine hypothalamique. Enfin, il a été décrit des mécanismes complexes faisant intervenir d'autres molécules comme les inhibines ou encore les activines (produites au niveau ovarien) qui participent via des effets *feedback* négatifs à ces régulations.

La sécrétion pulsatile de GnRH par l'hypothalamus est obligatoire pour que l'hypophyse sécrète les gonadotrophines, mais les rétrocontrôles exercés par l'estradiol se font seulement sur l'hypophyse et non au niveau de l'hypothalamus. Le taux de GnRH n'en est donc pas modifié : le pic de LH peut donc se produire en l'absence d'un pic de GnRH. Cette hormone hypothalamique est ainsi nécessaire à la sécrétion des gonadotrophines, mais les quantités de LH et de FSH sécrétées ne dépendent pas de la GnRH.

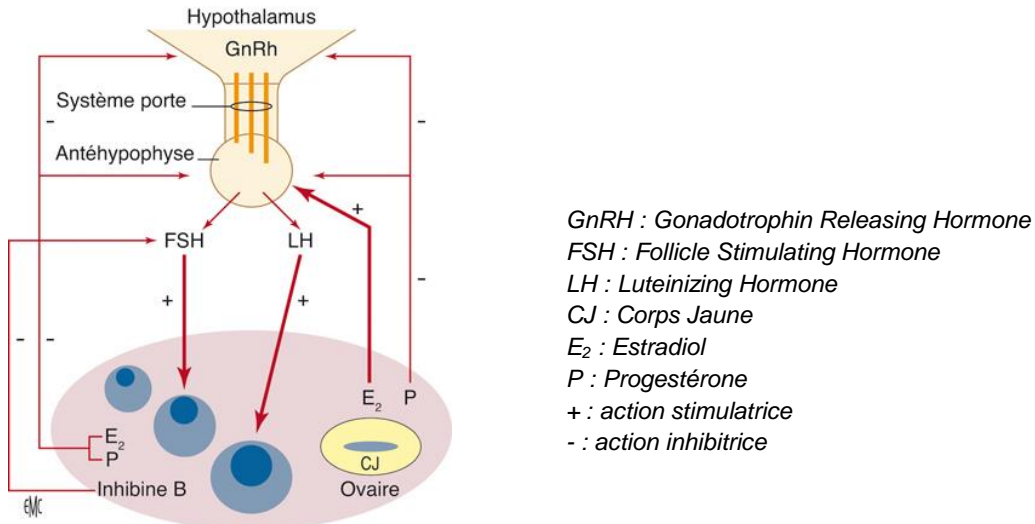


Figure 4 : Régulations hypothalamiques et hypophysaires de la sécrétion ovarienne et effet *feedback* négatif [4]

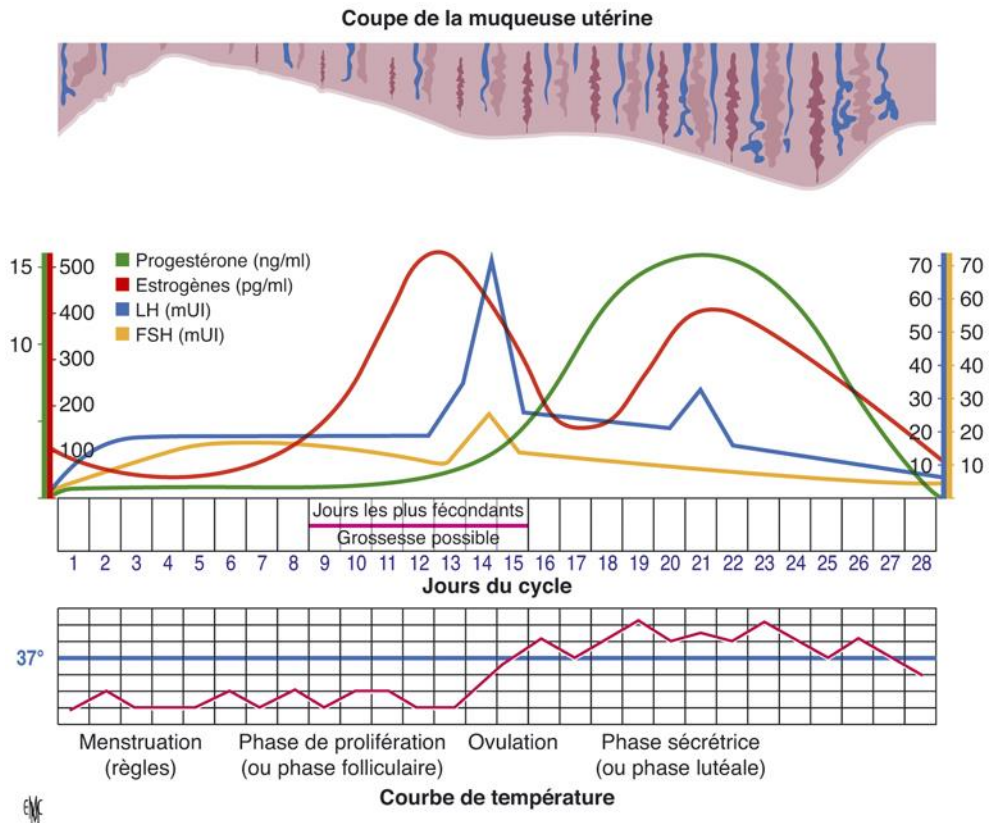


Figure 5 : Profils hormonaux, courbe de température et maturation endométriale au cours du cycle menstruel [4]

1.1.2.2. Effets physiologiques cycliques des estrogènes et de la progestérone sur l'appareil génital féminin

[5]

Les actions de la progestérone et de l'estradiol sont variables dans un cycle menstruel, tant par leurs lieux d'actions au niveau de l'appareil génital féminin que par leurs effets tantôt antagonistes tantôt agonistes.

Effets sur l'utérus.

Au niveau du muscle utérin, l'estradiol permet les contractions du myomètre, tandis que la progestérone les inhibe. Le col utérin voit la formation stimulée par l'estradiol d'une glaire cervicale abondante et filante permettant le passage des spermatozoïdes, alors que la progestérone en tarit la production et coagule la glaire présente. Concernant l'endomètre dont la physiologie sera plus détaillée par la suite, les estrogènes induisent une prolifération et une vascularisation endométriales pendant la phase dite de prolifération. Après l'ovulation, c'est la progestérone qui domine et arrête la production de muqueuse utérine en favorisant les sécrétions de glycogène rendant ainsi l'endomètre prêt pour une éventuelle nidation (endomètre sécrétoire).

Effets sur la muqueuse vaginale.

Les estrogènes permettent la maturation et la prolifération de l'épithélium vaginal permettant un milieu propice au développement de la flore commensale induisant un pH vaginal acide. La progestérone présente des effets inverses en deuxième moitié de cycle.

Effets sur les seins.

Les estrogènes vont induire la prolifération des canaux galactophores puis la progestérone celle des acini¹ mammaires permettant ainsi la mise en place d'une situation propice à la sécrétion.

¹ Acini : cavités épithéliales bordées par des cellules sécrétrices, débouchant dans un canal excréteur de glande.

1.1.3. La paroi utérine en détail : variations morphologiques au cours d'un cycle menstruel

[2] [7] [8]

1.1.3.1. Généralités

La structure de la **couche musculaire** utérine ou **myomètre** est hétérogène puisqu'elle comprend des fibres musculaires lisses, du tissu conjonctif, des cellules immunitaires, des vaisseaux et des nerfs. Le corps utérin est surtout constitué de myofibres alors que le col est à prédominance conjonctive.

L'**endomètre** est la **muqueuse** du corps de l'utérus. Celle-ci est composée d'un épithélium de surface, simple et cubique en phase folliculaire qui devient pseudostratifié et cylindrique en phase lutéale. Des glandes utérines sont présentes et subissent aussi des modifications au cours du cycle menstruel : elles sont tubulaires et droites en phase folliculaire, puis spiralées dans la deuxième partie du cycle. Une *lamina propria* est présente sous la muqueuse de l'endomètre : on l'appelle aussi « chorion ». Ce tissu conjonctif vascularisé permet de nourrir l'épithélium. Il comprend une couche fonctionnelle compacte, une autre spongieuse intermédiaire et une couche basale. Seule la couche basale en liaison avec le myomètre persiste en phase menstruelle. Des artères basales y sont retrouvées et forment des artérioles spiralées dans les couches fonctionnelles.

1.1.3.2. Mode d'action des estrogènes et de la progestérone au niveau de l'endomètre

Les modifications de l'endomètre se produisent sous l'influence des estrogènes et de la progestérone, hormones sécrétées comme il est décrit précédemment par les ovaires de manière cyclique. Ces hormones agissent par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques des estrogènes (ER α et ER β) ou de la progestérone (PRA et PRB) situés au niveau des glandes et du stroma.

La synthèse de ces récepteurs dépend elle-même des estrogènes via les récepteurs ER α . Ces quatre types de récepteurs sont nombreux dans le tissu endométrial durant les périodes pré-ovulatoire et post-ovulatoire précoce, situation en accord avec le pic sérique en estrogènes observé pendant la première moitié de cycle. En phase sécrétoire, les quantités de récepteurs varient selon leur situation (glandes ou stroma) pour finalement s'amoindrir en fin de cycle. Cela peut se résumer schématiquement en deux points :

- Durant la phase de prolifération, l'estradiol stimule la synthèse de ses propres récepteurs et de ceux de la progestérone,
- Puis la progestérone en 2^{ème} moitié de cycle a un effet inverse. [5]

Les estrogènes jouent donc un rôle important dans la prolifération des cellules endométriales.

Phase du cycle menstruel	<u>Morphologie</u>		<u>Immunohistochimie</u>	
	Glandes	Stroma	Glandes	Stroma
Phase proliférative (5-15j)	Mitoses Glandes rectilignes Epithélium pseudostratifié	Mitoses Cellules rondes peu différenciées	↑↑ ERα – ERβ ↑↑ PRA – PRB	
Phase sécrétoire précoce (16-19j)	Vacuoles de glycogène sub- et sous-nucléaires Chaîne nucléolaire	Cellules rondes peu différenciées	↑ ERα – ERβ ↑↑ PRA – PRB	
Phase sécrétoire intermédiaire (20-23j)	Glandes convolutées Sécrétion luminale et cytoplasmique apocrine	Œdème Artères spiralées Prédécidualisation autour des artères spiralées	↓ ERα – ERβ ↓ PRA – PRB PP14	↓ ERα ↑ ERβ ↑ PRA ↓ PRB PGE PGF
Phase sécrétoire tardive (24-27j)	Sécrétion cytoplasmique apocrine	Artères spiralées Prédécidualisation diffuse Début de l'infiltrat lymphocytaire	Disparition des ERα – ERβ et PRA – PRB	↓ ERα ↑↑ ERβ ↑ PRA ↓ PRB PP12 Prolactine Relaxine PGE PGF

Figure 6 : Corrélation entre la morphologie, les récepteurs des estrogènes et de la progestérone, et des protéines pendant le cycle menstruel [8]

ER : récepteurs des estrogènes. PR : récepteurs de la progestérone.
PG : prostaglandine. PP12 : protéine 12. PP14 : protéine 14.

1.1.3.3. Variations morphologiques endométriales au cours d'un cycle menstruel

En l'absence d'imprégnation hormonale, l'endomètre est un tissu au repos. Dès les premières menstruations de l'adolescente, il se prépare, à chaque cycle, à l'implantation éventuelle d'un ovocyte fécondé, ceci sous l'influence des estrogènes et de la progestérone. En absence de fécondation et donc d'implantation, la partie fonctionnelle superficielle de l'endomètre, alors juste construite, est éliminée : ce sont les menstruations. Prolifération, différenciation et menstruations impliquent surtout les deux tiers supérieurs de la muqueuse endométriale ou muqueuse fonctionnelle. Dans son tiers inférieur en contact avec le myomètre, l'endomètre ne subit que des modifications minimales, cette partie étant surtout importante pour la régénération de la muqueuse au cours du cycle suivant. Il faut attendre la ménopause, et la faible imprégnation hormonale qui s'en suit, pour assister à une involution progressive de l'endomètre qui devient atrophique.

Phase proliférative

Sous la dépendance des estrogènes et de facteurs de croissances, le stroma conjonctif, les glandes et les vaisseaux prolifèrent avec un pic autour du dixième jour du cycle. La muqueuse endométriale s'épaissit alors à cause du nombre important de mitoses. Les **glandes** superficielles (droites et perpendiculaires à la surface, au début du cycle) se développent dans l'épaisseur du stroma : elles deviennent volumineuses et tortueuses. Le **stroma** contient des cellules peu différenciées qui elles aussi prolifèrent. On retrouve très peu de protéines immunitaires synthétisées, peu de cellules de Langerhans et pas de plasmocytes. Cela confirme l'environnement stérile de l'endomètre normal.

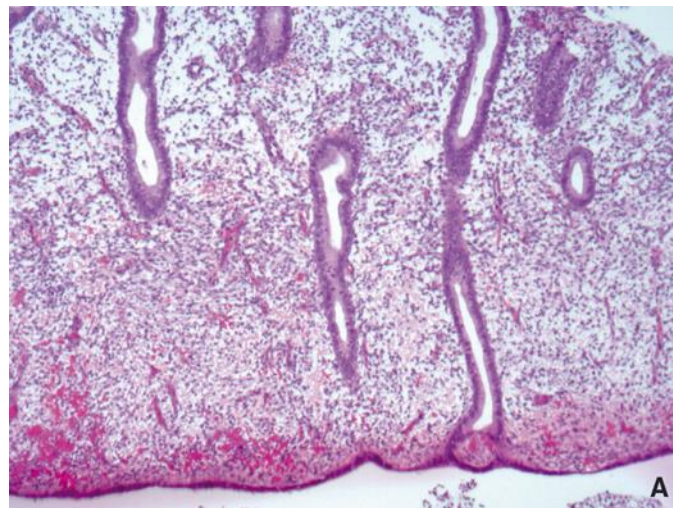


Figure 7 : Endomètre en début de phase proliférative : les glandes sont rectilignes (× 32) [4]

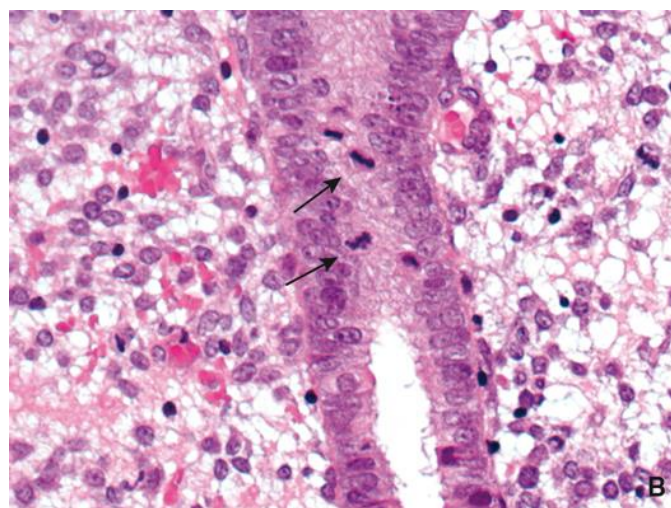


Figure 8 : Endomètre en phase proliférative : au sein de l'épithélium qui présente un aspect pseudostratifié, des mitoses sont observées (flèches) (× 400) [4]

Phase sécrétoire

La phase sécrétoire qui succède à la phase proliférative est présente du 14^{ème} au 28^{ème} jour du cycle : la muqueuse ne s'épaissit plus, mais son aspect devient sécrétoire. Cette phase est cette-fois sous l'influence de la progestérone qui va inhiber l'action des estrogènes. Les récepteurs hormonaux diminuent progressivement en nombre après l'ovulation. La progestérone va permettre en outre la synthèse d'une enzyme convertissant l'estradiol en estrone, cette dernière ayant une faible affinité pour les récepteurs aux estrogènes.

Les **cellules glandulaires** sont modifiées en post-ovulatoire. Les mitoses cessent et les cellules glandulaires développent au niveau de leur pôle basal des vacuoles qui sont en fait des granules de glycogène. Ces vacuoles gagnent progressivement le pôle apical des cellules qu'elles atteignent à partir du 19^{ème} jour. Une sécrétion apocrine du cytoplasme riche en glycoprotéines va alors s'installer pour atteindre son apogée au 21^{ème} jour. C'est le moment le plus propice à l'implantation du blastocyste, qui parvient dans l'utérus 6 à 7 jours après l'ovulation s'il y a eu fécondation : cette période représente ce que l'on appelle la fenêtre d'implantation. Le blastocyste se débarrasse alors de sa membrane pellucide (qui l'empêchait auparavant d'adhérer à la paroi de la trompe) ; c'est l'éclosion, qui est aussitôt suivie par la nidation. De nombreuses protéines sont aussi synthétisées à cette période du cycle, sous l'action de la progestérone : par exemple, la protéine 14 (PP14) qui assure, entre autres, des fonctions immunodépresseives. L'endomètre devient ensuite « réfractaire » à toute implantation et une nécrose des cellules glandulaires s'installe.

C'est à partir du 20^{ème} jour du cycle que les **cellules du stroma** subissent, elles, des modifications. Les fibroblastes qui le composent sont sensibles aux stimulations hormonales. La progestérone engendre la sécrétion par ces cellules de prostaglandines (PG) E et F, ce qui a pour conséquence la formation d'un œdème. En effet, la PGE stimule la perméabilité capillaire et la multiplication endothéliale. C'est à ce stade que l'on distingue les artères spiralées dans la partie fonctionnelle de la muqueuse. Les fibroblastes vont se transformer en cellules pré-décidualisées par induction hormonale de la progestérone. Ce processus commence à partir du 23^{ème} jour du cycle et s'étend le 24^{ème} jour à tout le stroma fonctionnel. Ces cellules sécrètent certaines substances comme la prolactine ou encore la relaxine. Le rôle que jouent ces types de fibroblastes dépend d'une éventuelle grossesse. En cas de non implantation, ces cellules sont éliminées pendant la menstruation. Cependant, elles persistent en cas de grossesse et forment la couche déciduale (partie maternelle du placenta).

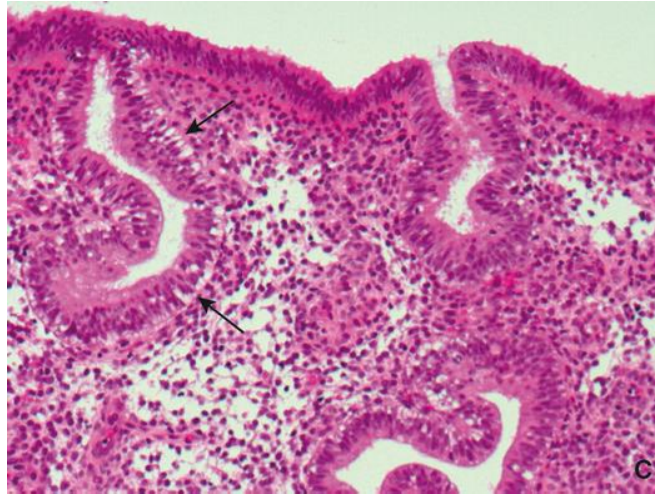


Figure 9 : Endomètre en début de phase sécrétoire : glandes contournées et vacuoles de sécrétion au pôle basal des cellules (flèches) (x 100) [4]

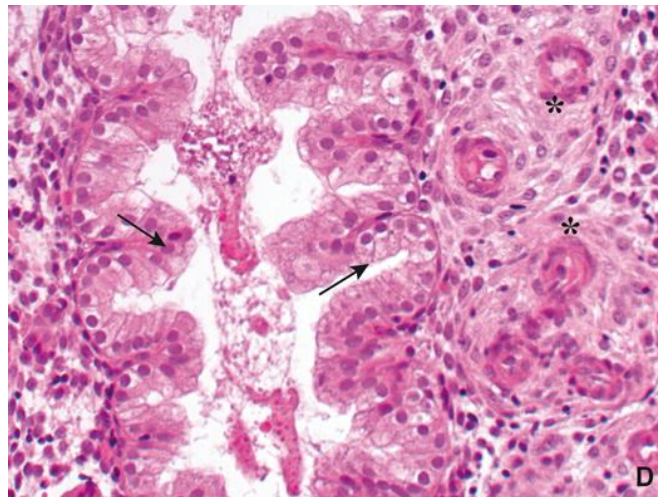


Figure 10 : Endomètre en fin de phase sécrétoire : vacuoles de sécrétion au pôle apical (flèches) et nombreuses artéριοles (astérisques) (x 200) [4]

Phase menstruelle

La menstruation est causée par la chute de la progestéronémie : ceci induit une nécrose ischémique due à l'action des prostaglandines (PG). Des métalloprotéases altèrent ainsi la matrice extracellulaire et les membranes basales des vaisseaux. S'ensuivent des extravasations de globules rouges et des thromboses vasculaires qui conduisent à une nécrose tissulaire. Les PGE et PGF sont à leur concentration sérique maximale durant la phase menstruelle. Les PGF provoquent une vasoconstriction des artères spiralées et une contraction du myomètre à la limite de l'endomètre et du myomètre qui conduisent à l'ischémie de la partie fonctionnelle. Cette ischémie entraîne une desquamation du tissu aboutissant aux règles. La totalité de la partie fonctionnelle se détache dans les deux premiers jours de la menstruation. Le tissu menstruel correspond à des cellules du stroma en agrégats, des glandes rompues et un fond hémorragique et inflammatoire. La menstruation est stoppée par la vasoconstriction des artères de la partie basale de la muqueuse qui est mise à nu, et des artères présentes dans le myomètre.

Phase régénérative

L'endomètre va ensuite être progressivement régénéré. Ce processus débute dès le début des menstruations jusqu'aux premiers jours de la phase proliférative. La régénération endométriale semble due, au départ, à un mécanisme de réparation tissulaire plutôt qu'à une imprégnation estrogénique car le taux sérique d'estradiol est alors trop bas pour induire cette prolifération. Dès le 5^{ème} jour du cycle, il existe à nouveau un épithélium basal. Le stroma se dote de nombreux récepteurs pour les estrogènes seulement, ceux spécifiques pour la progestérone ne sont pas encore présents. Puis le taux sérique d'estrogènes augmente et l'endomètre prolifère.

Pour note, l'endomètre de la femme ménopausée est atrophique mais conserve l'épaisseur d'un endomètre en phase proliférative sans signe cependant de prolifération. Il n'y a plus de distinction possible entre la partie basale et la partie fonctionnelle. En cas de nouvelles imprégnations hormonales spécifiques, l'endomètre peut régénérer et ceci de manière cyclique.

1.1.4. Physiopathologie des dysménorrhées

[9] [10]

Les dysménorrhées² sont définies comme des douleurs abdomino-pelviennes cycliques survenant au décours de la menstruation. Ce sont des souffrances d'intensité variable qui sont donc présentes dès le début du flux menstruel. En fonction de leur apparition dans la vie d'une femme, on distingue deux entités : les dysménorrhées **primaires** et **secondaires**. Les premières apparaissent précocement dans les mois qui suivent la ménarche, tandis que les dysménorrhées secondaires se déroulent souvent après trente ans. On différencie aussi les dysménorrhées dites **essentielles** sans cause organique qui sont donc isolées, avec un examen gynécologique normal et non douloureux, des dysménorrhées **organiques**.

La douleur alors ressentie est l'expression d'une hypoxie tissulaire, conséquence de l'hypercontractilité du myomètre et de la vasoconstriction des artéioles utérines. Les agents responsables sont très majoritairement les **prostaglandines**, et de façon moindre, les leucotriènes et la vasopressine. Les prostaglandines E et F ont en effet été décrites précédemment comme sécrétées en amont des menstruations. De plus, l'efficacité des traitements anti-prostaglandines (Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens ou AINS) n'est plus à démontrer dans la plupart des dysménorrhées ce qui conduit donc bien à démontrer le rôle prépondérant de ces molécules dans la douleur. Ces facteurs utérotoniques et vasoconstricteurs voient en outre leur synthèse favorisée par l'action estrogénique et à l'inverse perturbée par celle de la progestérone. Les progestatifs agissent ainsi en diminuant la motricité utérine et peuvent être indiqués dans le traitement des dysménorrhées.

² Au sens strict étymologique, les dysménorrhées sont des règles « difficiles » et non forcément « douloureuses ». On préfère, théoriquement, le terme d'algoménorrhées pour désigner les règles douloureuses, même si en pratique l'utilisation de terme « dysménorrhées » s'est banalisée.

Une dysménorrhée essentielle est ainsi souvent définie par une hypersécrétion simple de prostaglandines, tandis que celle organique témoigne d'une pathologie gynécologique sous-jacente. En pratique, une dysménorrhée primaire est presque toujours essentielle et à l'inverse, une dysménorrhée secondaire est bien souvent organique. Les douleurs persistent en moyenne deux à trois jours dans les dysménorrhées essentielles, alors qu'elles peuvent persister au-delà des menstruations en cas de problème organique.

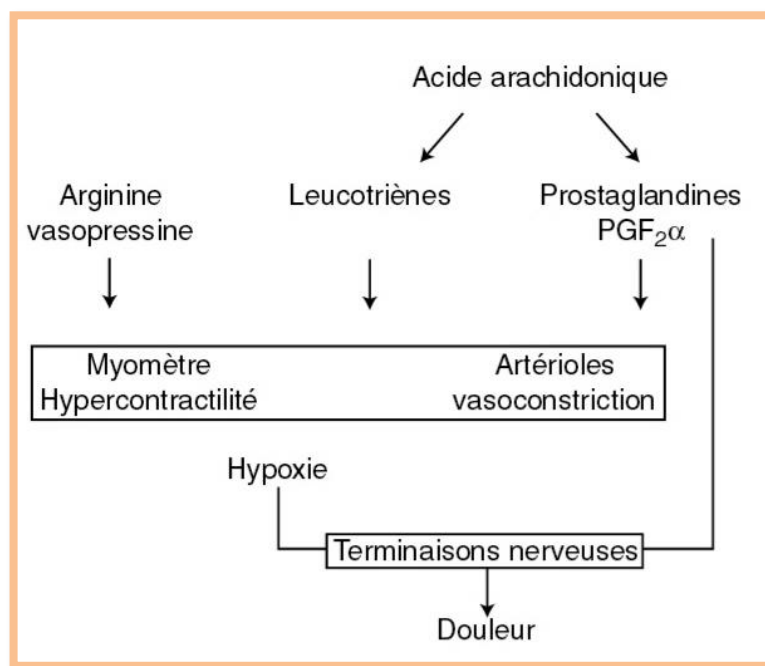


Figure 11 : Physiopathologie des dysménorrhées [11].

Il a cependant été démontré qu'une minorité de patientes algiques n'est pas soulagée par des anti-prostaglandines. Ces femmes ont la même concentration en prostaglandines que d'autres femmes asymptomatiques, et les douleurs viendraient davantage alors de la présence des leucotriènes retrouvées en quantité importante dans le flux menstruel.

Les dysménorrhées semblent par ailleurs proportionnelles à l'importance et à la durée du flux menstruel. On retrouve aussi souvent des signes d'accompagnement plus ou moins constants : des répercussions digestives par vagotonie réflexe (nausées, vomissements, diarrhée), des migraines ou encore des retentissements psychologiques.

Il semble donc difficile de conclure sur la seule étiologie des prostaglandines dans la survenue des dysménorrhées, bien que leur rôle soit certain. La physiopathologie de ces douleurs est complexe et il semblerait qu'elles soient, en réalité, la conséquence d'un dérèglement hormonal de l'ensemble du cycle menstruel.

1.2. L'endométriose

1.2.1. Définitions

La première description histologique de l'endométriose a été faite, en 1860, par Rokitansky (médecin anatomo-pathologiste autrichien), mais c'est Sampson (médecin gynécologue américain) qui proposera le terme d' « endométriose » en 1921 [12]. C'est d'ailleurs sa définition que reprend l'AFSSaPS (pour Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé), en 2005, dans ses recommandations de bonne pratique sur les traitements médicamenteux de l'endométriose génitale [13] :

« L'endométriose se définit comme la présence de tissu endométrial hormonodépendant comportant à la fois des glandes et du stroma en dehors de l'endomètre et du myomètre ».

Le CNGOF (pour Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français) rajoute dans ses recommandations pour la pratique clinique en 2006 une notion primordiale à cette définition histologique [14] :

« La présence de lésions histologiques n'est pas synonyme de l'existence d'une maladie clinique ».

Inversement, l'absence de preuve histologique ne permet pas d'exclure l'endométriose en présence d'une symptomatologie évocatrice [15].

On peut alors distinguer une endométriose silencieuse et une endométriose « maladie » symptomatique. Dans ce dernier cas, elle est considérée comme une pathologie chronique et fréquente de la femme en âge de procréer, dont les deux retentissements cliniques majeurs sont des douleurs et/ou une infertilité.

Les îlots d'endomètre sont dits « ectopiques » dans l'endométriose, par opposition au tissu eutopique que représente l'endomètre. On peut ainsi définir l'endométriose par ses différentes expressions anatomo-cliniques bien que l'on puisse retrouver tout ou partie de ces entités chez une même patiente [14] :

- **L'endométriose péritonéale (ou ovarienne) dite « superficielle » ;**
- **L'endométriose ovarienne kystique ou endométriome ;**
- **L'endométriose pelvienne dite « profonde » :** les lésions pénètrent dans l'espace rétropéritonéal et/ou dans la paroi des organes pelviens (vessie, rectum, vagin, ligaments utérosacrés, uretères...) à une profondeur d'au moins 5 mm [16] ;

- D'autres locations sont retrouvées de manière exceptionnelle : endométriose pleurale [17] et ombilicale [18] principalement.

Est exclue de cette définition l'*adénomyose* dans laquelle les lésions atteignent seulement le myomètre : on l'appelle aussi endométriose interne, par opposition à l'endométriose vraie « externe » dont les lésions sont localisées en dehors de l'utérus. L'adénomyose est cependant fréquemment associée à d'autres pathologies dont l'hyperplasie endométriale simple ou atypique, les polypes endométriaux, les fibromyomes et l'endométriose [19]. Le fait qu'elle constitue une entité pathologique à part entière est critiqué par certains qui la considère comme un sous-type d'endométriose.

1.2.2. Epidémiologie

L'épidémiologie de l'endométriose est **difficile** à apprécier dans la mesure où sa définition même est strictement histologique, son diagnostic positif reposant sur la réalisation d'une exploration chirurgicale avec biopsie [20]. Des données statistiques dont les taux peuvent être très variables sont néanmoins disponibles et mettent l'accent sur certains facteurs de risque.

1.2.2.1. Données statistiques d'incidence et de prévalence

La prévalence de l'endométriose (part de la population atteinte par la pathologie à un moment donné) dans la population générale est estimée en moyenne à 3% [20]. Il est estimé que l'incidence annuelle (nombre de nouveaux cas observés sur un an) et la prévalence globales se situent **entre 5 et 10% des femmes en âge de procréer** [21]. De nombreux vices de sélection compromettent les études épidémiologiques sur l'endométriose et en priorité son diagnostic positif faisant intervenir la chirurgie.

La plus forte prévalence est constatée chez les patientes subissant une évaluation coelioscopique de l'infertilité ou de la douleur pelvienne : 20 à 50% d'entre elles présentent des lésions endométriosiques [22].

La distinction entre « endométriose asymptomatique » et « endométriose maladie » est primordiale : un travail récent a par exemple montré que seulement 6,8% des femmes qui présentent une endométriose profonde asymptomatique vont présenter une symptomatologie fonctionnelle douloureuse dans les six années suivantes [23]. En outre, des lésions d'endométriose sont décelées dans près de 50% des cas lors de coelioscopies pratiquées chez des femmes asymptomatiques [24].

Il a aussi été montré que la prévalence de l'endométriose atteint 30% chez les femmes présentant une stérilité. La fécondité mensuelle des femmes endométriosiques est diminuée de moitié par rapport à une population témoin de femmes saines [25].

Ces données épidémiologiques montrent d'ores et déjà la complexité de l'endométriose dont la prise en charge se devra d'être fonction de la symptomatologie décrite par les patientes.

1.2.2.2. Facteurs de risque

Certains facteurs accroissent la probabilité de développer des lésions endométriosiques, d'autres apparaissent comme des facteurs protecteurs. Il existe des controverses à propos de certains d'entre eux, comme ceux en relation avec l'hygiène de vie ou encore les facteurs de risques environnementaux. Sont regroupés dans le tableau ci-après les facteurs de risque le plus souvent décrits dans la littérature scientifique.

	Augmentation du risque	Diminution du risque
Facteurs socio-démographiques	Femmes en période d'activité génitale	Période avant la ménarche Femmes ménopausées
Facteurs comportementaux	Forte consommation d'alcool Forte consommation de café DIU : dispositif intra-utérin	Contraception orale précoce Exercice physique intense Tabagisme
Facteurs constitutionnels	Facteurs génétiques Silhouette grande et fine	Surpoids
Facteurs pathologiques gynécologiques	Malformations utérines obstructives Menstruations rétrogrades Curetages itératifs Cycle court < 27 jours Règles longues > 8 jours Règles abondantes Dysménorrhées Ménarche précoce < 11 ans Nulliparité Intervalles prolongés entre les grossesses	Cycle long et/ou irrégulier Parité accrue

Figure 12 : Facteurs de risque de l'endométriose [12] [20] [21] [26]

Certaines études montrent des différences socioéconomiques et ethniques entre les femmes atteintes d'endométriose, d'autres études les réfutent au contraire, et décrivent les nombreux biais de ces dernières [27].

Le développement du tissu endométriosique nécessite un climat estrogénique, les facteurs protecteurs peuvent être ainsi la cause d'une hypoestrogénie : c'est le cas du tabac et de l'exercice intense. A l'inverse, toute exposition prolongée, dans la vie d'une femme, aux estrogènes est un facteur de risque : puberté précoce, ménopause tardive mais aussi intervalles prolongés entre des grossesses [12].

Le surpoids induirait une irrégularité des cycles et un nombre de menstruations moindre, ce qui lui permettrait de constituer un facteur protecteur vis-à-vis de l'endométriose [12].

Le risque familial est de plus en plus décrit et s'accompagne de l'hypothèse de facteurs génétiques responsables en partie de l'endométriose. Il existe en effet un risque plus important de développer une endométriose pour les filles ou les sœurs de patientes atteintes : 5,8% des sœurs et 8,1% des mères de patientes seraient atteintes. Presque 7% des parentes du premier degré seraient ainsi atteintes. [28]

Des études récentes épidémiologiques apportent des données beaucoup plus acceptables et acceptées par la communauté scientifique quant à ces facteurs de risque [29] : il s'avérerait ainsi que très peu de ces facteurs aient réellement une incidence dans le développement de l'endométriose. La consommation de tabac, de café ou d'alcool, l'indice de masse corporelle, une ménarche précoce ou tardive ou encore la durée des cycles menstruels ne représenteraient donc pas des facteurs de risque. Un seul facteur de risque est néanmoins aujourd'hui bien démontré, c'est celui de l'origine ethnique de ces femmes : une prévalence légèrement plus élevée de l'endométriose est retrouvée chez les femmes asiatiques, tandis qu'elle est plus faible chez celles africaines, par rapport aux caucasiennes [30]. De cette notion émerge donc l'incidence réelle sur l'endométriose des facteurs de risque génétiques : ceux-ci sont développés ci-après.

1.2.3. Etiologies

De très nombreuses théories existent pour tenter d'expliquer la formation de l'endométriose, certaines étant plus admises que d'autres par la communauté scientifique. Aucune d'entre elles n'explique à elle seule toutes les formes cliniques de l'endométriose. La théorie de la greffe par reflux exprimée par Sampson en 1921 est, actuellement, la plus largement acceptée.

1.2.3.1. Théorie de l'implantation

Selon Sampson, l'endométriose proviendrait de cellules endométriales viables refluant à travers les trompes pendant les menstruations et s'implantant sur la surface du péritoine et des organes pelviens [31].

Le **reflux menstruel tubaire** est à la base de cette théorie et explique la distribution anatomique des lésions dans la cavité abdominale : les îlots ectopiques sont préférentiellement localisés sur les organes proches du pavillon et dans les zones déclives du pelvis. Une prédominance de ces localisations est faite du côté gauche car la position du sigmoïde par rapport à la trompe et à l'ovaire gauche favoriserait la création d'un microenvironnement permettant la survie de ces cellules refluees. Leur implantation serait ainsi facilitée [12]. De plus il a été décrit que les femmes porteuses de malformations génitales obstructives induisant un reflux étaient plus à même de développer une endométriose.

Les **cellules refluees** sont **viables** dans le liquide péritonéal en phase folliculaire ce qui permet leur implantation ectopique [32]. Le **pouvoir d'adhésion** et les **capacités d'invasion, d'implantation et de prolifération des cellules refluees** sont développés dans le prochain paragraphe.

La principale rencontre à cette théorie est la question suivante : si 90% des femmes peuvent avoir des menstruations rétrogrades, alors pourquoi seulement 5 à 10% d'entre elles développent une endométriose ? De plus cette étiologie n'explique pas les localisations extra pelviennes [33].

1.2.3.2. Théories métaplasiques et embryonnaires

Ivanov et Meyer décrivent une tout autre théorie incluant un processus de **métaplasie**, c'est-à-dire de transformation d'un tissu différencié en un autre tissu différencié mais de localisation anormale [12].

L'épithélium de la cavité coelomique (ou péritonéale) aurait ainsi un potentiel de transformation en tissu endométrial, sous l'influence de stimuli divers. Ce sont des **notions d'embryologie** qui appuient cette théorie : le péritoine pelvien, l'épithélium germinale ovarien et les canaux mullériens dérivent d'une même entité – l'épithélium de la paroi du coelome embryonnaire [12].

Cette théorie expliquerait les rares cas d'endométriose chez l'homme sous traitement estrogénique, chez des filles pré-pubères ou bien encore les localisations pleurales. Dans ce dernier cas exceptionnel, la métaplasie de mésothélium pleural est discutée. En effet l'endométriose pleurale pourrait aussi provenir du passage de fragments d'endomètre à travers le diaphragme [12] [34].

Le processus général de métaplasie est censé voir sa fréquence évoluer avec l'âge. Ce n'est pas le cas dans l'endométriose, mettant ainsi en doute cette théorie [35].

Par extension de la théorie de la métaplasie coelomique, il y a celle de **l'induction**. Celle-ci suggère que les stimuli induisant le développement de ces tissus proviennent de l'endomètre eutopique [36].

1.2.3.3. Théorie des métastases par voie lymphatique et vasculaire

Halban et Sampson proposent que l'endométriose résulte d'une dissémination par voie lymphatique et hémotogène des cellules endométriales. Cette théorie explique la localisation à des sites distants comme l'ombilic, les poumons ou encore l'espace rétropéritonéal. Des cellules endométriosiques sont ainsi retrouvées dans le système lymphatique [37] et dans les veines utérines [12].

1.2.3.4. Autres théories

D'autres théories coexistent pour expliquer la genèse de l'endométriose :

- × La **théorie immunitaire** prône un déficit immunitaire et présente l'endométriose comme une pathologie auto-immune : ce manque de défense de l'organisme

permettrait aux cellules en reflux d'être acceptées par le tissu hôte et faciliterait leur développement ectopique [38]. Cette théorie s'appuie donc sur des différences sur le plan du patrimoine génétique des femmes atteintes par rapport aux femmes saines.

- × La **théorie des contaminations iatrogènes** [12] [38] : les endométrioses du col se rencontrent bien souvent en cas d'antécédents de biopsie du col, d'électrocoagulation ou de conisation ; de même pour les localisations vulvaires pouvant faire suite à une épisiotomie.
- × La **théorie d'extension de voisinage** rend compte des capacités invasives des tissus pathologiques ectopiques comme par exemple au niveau du myomètre (endométriose interne ou adénomyose), de la vessie ou des uretères [38]. Les lésions progressent grâce à une angiogenèse et semblent pouvoir migrer à distance grâce au développement d'une lymphangiogenèse [39].

1.2.3.5. Synthèse

Théories physiopathogéniques	Arguments en faveur	Arguments en défaveur
Théorie de Sampson : reflux tubaire de cellules endométriales au cours des règles avec greffe secondaire	Localisation majoritairement pelvienne des implants. Fragments endométriaux viables dans le liquide menstruel et péritonéal. Fréquence du reflux menstruel (90% des femmes). Facteurs étiologiques en rapport avec un accroissement du flux menstruel.	Toutes les femmes présentant un reflux menstruel ne développent pas une endométriose ; rôle de facteurs associés (génétiques, hormonaux et immunologiques) facilitant la greffe des cellules chez certaines d'entre elles. N'explique pas les localisations extra-pelviennees.
Théories métablasiques et embryonnaires	Exceptionnelle endométriose de l'homme sous estrogénothérapie ou de l'adolescente. Localisation des lésions.	Distribution anatomique de certaines lésions. Absence d'augmentation de la fréquence de la maladie avec l'âge.
Métastases par voie lymphatique et vasculaire	Fréquence des localisations ganglionnaires pelviennes ; foyers endométriosiques urinaires, pulmonaires, atteinte neurologique.	N'explique pas les localisations rares.
Contaminations iatrogènes	Lésions endométriosiques sur cicatrices utérines (césariennes, myomectomies...), sur épisiotomie, cervicale après électrocoagulation...	N'explique pas les localisations rares.
Extension de voisinage	Existence de foyers d'endométriose sous péritonéale.	N'explique pas les localisations rares.

Figure 13 : Hypothèses physiopathologiques [20]

L'étiologie de l'endométriose apparaît donc comme un sujet difficile. Aucune théorie ne paraît acceptable et acceptée par la communauté scientifique. L'endométriose est sûrement d'origine multifactorielle. Son étiologie peut être vue sous un angle différent, celui d'un puzzle dont les différentes pièces peuvent se concevoir comme autant d'étiologies possibles à la genèse des multiples formes d'endométrioses retrouvées chez les femmes.

1.2.3.6. Susceptibilité génétique et facteurs environnementaux

De nombreux éléments soutiennent l'idée d'une transmission génétique de l'endométriose, comme le suggèrent les données épidémiologiques vues précédemment. Un locus de susceptibilité de l'endométriose a été décrit sur le bras long du chromosome dix. Des gènes semblent impliqués dans la pathogénie de la pathologie [12]. À ce jour, peu de facteurs génétiques de susceptibilité ont été mis en évidence, à l'exception peut-être de certains polymorphismes touchant les récepteurs aux estrogènes et à la progestérone [40].

Plusieurs études signalent un rôle plus ou moins important des facteurs environnementaux dans le processus d'apparition de l'endométriose. Les dioxines³ seraient des facteurs aggravant ou déclenchant la pathologie.

Les mécanismes physiopathologiques commencent, quant à eux, à être décrits plus distinctement et des facteurs influençant le développement de l'endométriose sont ainsi détaillés dans le paragraphe suivant.

1.2.4. Physiopathologie

Les atteintes péritonéales, ovariennes et profondes constituent trois entités différentes de l'endométriose de par leurs processus physiopathologiques.

1.2.4.1. Physiopathologie de l'endométriose péritonéale

[12]

C'est la théorie de Sampson qui permet d'expliquer le mieux l'endométriose péritonéale, mais elle ne suffit pas à elle seule : les réponses immunitaires et inflammatoires inadéquates, ainsi que les facteurs hormonaux anormaux, expliquent pourquoi le reflux s'accompagne chez certaines femmes du développement d'une endométriose et pas chez d'autres. Plusieurs altérations du tissu endométrial ectopique mais aussi eutopique ainsi que du liquide péritonéal ont été retrouvées chez les femmes souffrant d'endométriose.

³ Dioxines : groupe de composés chimiquement apparentés qui sont des polluants organiques persistants dans l'environnement.

La **survie des cellules endométriales refluees** semble s'expliquer par une diminution du phénomène d'apoptose spontanée au niveau des tissus endométriosiques ectopiques et de l'endomètre lui-même.

Les cellules refluees **adhèrent** ensuite **à la surface péritonéale** via des processus de fragilisation du mésothélium péritonéal. Elles favorisent en quelque sorte leur propre adhésion.

Après adhésion s'ensuit un phénomène **d'invasion** du mésothélium : celui-ci fait intervenir les métalloprotéases matricielles (MMP) et leurs inhibiteurs naturels, les *tissue inhibitors of MMP* (TIMP). Ces enzymes sont responsables de la dégradation des composants de la matrice extracellulaire. Il est retrouvé chez les patientes atteintes d'endométriose une expression anormale de ces protéines, conduisant à faciliter l'invasion des tissus par les cellules refluees en position ectopique.

Des **facteurs immunitaires et inflammatoires altérés** peuvent en outre permettre d'expliquer une partie de la physiopathologie de l'endométriose péritonéale. Le liquide péritonéal des patientes endométriosiques contient des médiateurs de l'inflammation et de la réponse immunitaire en plus fortes proportions que chez une femme asymptomatique.

- Les taux de *tumor necrosis factor alpha* ou TNF α (cytokine inflammatoire) sont importants et corrélés aux stades de gravité de la maladie.
- Les concentrations d'autres cytokines et facteurs de croissance suivent la même évolution : TGF β 1, IL-6 ou encore IL-1.
- Les macrophages sont présents et sécrètent de forts taux de prostaglandines en sur-exprimant la COX (ou cyclooxygénase) de type 2.
- Le MIF (ou facteur inhibiteur de la migration des macrophages) est un modulateur de la réponse immunitaire. Il est fortement sécrété par les cellules des lésions endométriosiques ectopiques. Il a été démontré que les patientes endométriosiques algiques et souffrant d'infertilité exprimaient de manière encore plus franche ce facteur que des patientes saines.
- Une augmentation du phénomène de stress oxydatif est retrouvée chez les patientes ayant une endométriose pelvienne. Cet état de déséquilibre entre la production de radicaux libres et les défenses de l'organisme favoriserait la croissance et la prolifération des implants ectopiques. Les systèmes antioxydants endogènes semblent donc défectueux chez les patientes endométriosiques.
- Une anomalie du système immunitaire péritonéal affectant les cellules *natural killer* (NK) pourrait rentrer en jeu. Ces lymphocytes cytotoxiques verraient leur efficacité diminuée et ne rempliraient ainsi pas leur rôle, laissant les cellules endométriales refluees se développer au niveau du mésothélium péritonéal. Chez une femme saine, ces cellules tueuses en induiraient la lyse, car elles seraient jugées comme délétères et anormales.

A côté des phénomènes d'adhésion et d'invasion des cellules endométriosiques il existe un processus primordial au bon déroulement physiopathologique : **l'angiogenèse**. Ces îlots

endométriosiques nouvellement implantés ne survivent pas sans une bonne vascularisation. Le liquide péritonéal des patientes contiendrait une forte proportion de facteurs angiogéniques, comme les VEGF (*vascular endothelial growth factors*).

Enfin, il existe des **anomalies hormonales** au niveau de ces tissus ectopiques qui participent au développement de la pathologie.

- ✓ L'endométriose est décrite comme une **maladie estrogénodépendante** : la croissance et la prolifération des îlots endométriosiques nécessitent une imprégnation estrogénique ; en son absence ils régressent. Il a été prouvé que ces mêmes implants produisent localement leurs propres estrogènes via une forte activité enzymatique liée à l'aromatase. Alors que l'aromatase n'est pas exprimée dans l'endomètre eutopique, une expression aberrante intense est retrouvée dans le tissu ectopique péritonéal mais aussi kystique ovarien. Une boucle s'autostimulation a été décrite : la prostaglandine PGE stimule intensément l'aromatase qui permet la formation d'estrogènes, ceux-ci stimulent en retour la COX-2 qui est à la base de la sécrétion de PGE.
- ✓ Des études ont montré une **résistance à la progestérone** des tissus ectopiques endométriosiques, expliquant ainsi en partie les échecs du traitement progestatif chez certaines patientes. Un des deux sous-types de récepteurs à la progestérone est absent de ces îlots alors qu'il est présent dans l'endomètre eutopique, qui réagit d'ailleurs aux stimulations qu'elles soient d'origines progestatives ou estrogéniques.

1.2.4.2. Physiopathologie de l'endométriose ovarienne

[12] [41]

Différentes théories expliquent la formation des endométriomes ovariens :

- ✓ Inversion et invagination progressive du cortex de l'ovaire après accumulation de débris menstruels dérivés du saignement des implants superficiels à la surface de l'ovaire et adhérent au péritoine.
- ✓ Enrôlement secondaire des kystes fonctionnels ovariens par les cellules des tissus ectopiques endométriosiques situés à la surface des ovaires.
- ✓ Processus de métaplasie de l'épithélium cœlomique recouvrant l'ovaire.

La plus grande fréquence des endométriomes sur l'ovaire gauche supporte la théorie du reflux de Sampson. Les faits ne sont pas si simples puisqu'ils existent plusieurs types de kystes ovariens dont l'origine est complexe, tantôt supportant la première théorie, tantôt les autres. Il est finalement possible qu'il existe différents types d'endométriomes ayant un processus

physiopathologique propre. Il en résulte un kyste hémorragique hormonodépendant qui augmente de volume au décours des hémorragies successives, réalisant un effet de masse.

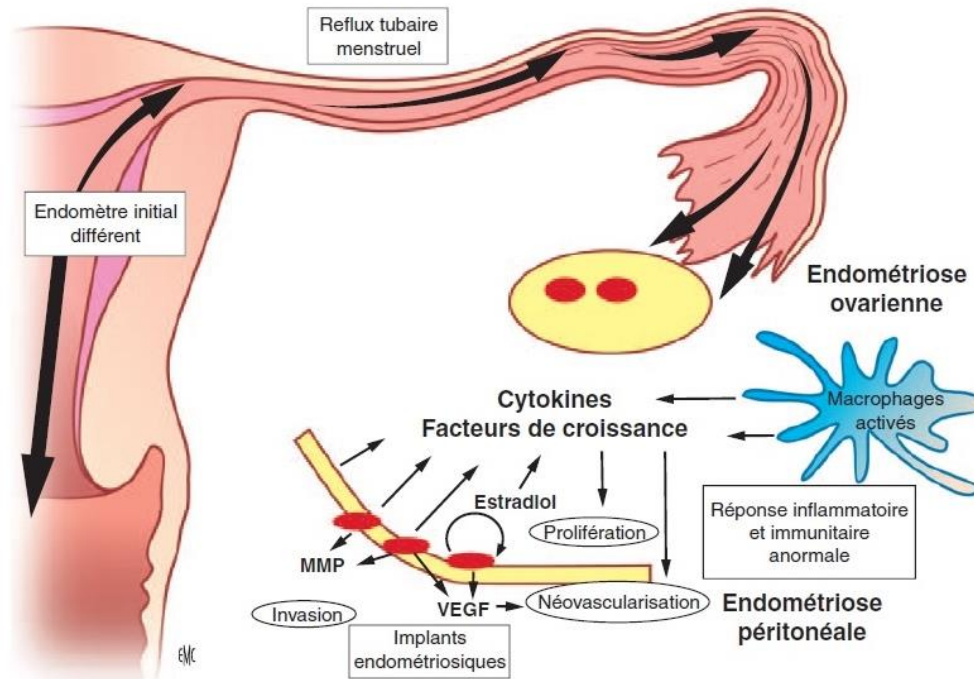


Figure 14 : Physiopathologie de l'endométriose ovarienne et péritonéale [12]

1.2.4.3. Physiopathologie de l'endométriose profonde

[12] [16]

Certains considèrent que l'aspect des lésions profondes d'endométriose se résume à un nodule d'adénomyose, quelle que soit sa localisation. Il apparaît néanmoins que l'histologie de ces lésions est plus qu'hétérogène, nuanciant l'idée de simples nodules. Des patientes vont en effet présenter d'authentiques nodules d'adénomyose, tandis que d'autres auront des lésions de type fibrose. Les résultats d'histologie sont en outre variables selon la localisation des îlots d'endométriose.

Vouloir trouver un seul et même processus physiopathologique de l'endométriose paraît donc vain. La compréhension de cette physiopathologie avance doucement, mais elle est rendue difficile du fait d'un diagnostic tardif et d'un suivi complexe de l'évolution spontanée des lésions.

1.2.5. Anatomopathologie

Les lésions de l'endométriose externe sont multiples et peuvent être localisées à distance de l'appareil génital. Leurs aspects macroscopiques sont multiples, tandis qu'une vision microscopique détaille toujours des cellules épithéliales et un stroma, de la même façon que dans une coupe d'endomètre eutopique, bien que les proportions ne soient pas toujours harmonieuses

[42]. Il existe parfois des lésions invisibles, non détectables par le chirurgien lors de la coéloscopie diagnostique.

Lieu d'implantation	Fréquence des localisations (en pourcentage)					
	16-20 ans	21-25 ans	26-30 ans	31-35 ans	36-52 ans	tout âge confondu
Cul-de-sac	78,6	78,3	52,8	56	52,6	61,4
Ligament large droit	57,1	43,5	32,1	39,3	20	38,6
Ligament utérosacré droit	57,1	39,1	43,4	25	12	37,9
Ligament utérosacré gauche	42,9	52,1	32,1	25	20	35,6
Ligament large gauche	35,7	39,1	35,8	25	12	32,6
Vessie	14,3	26,1	22,6	14,3	8	19,7
Ovaire gauche	0	13	9,6	17,9	24	14,4
Fond utérin	7,1	9	9,4	10,7	21	11,3
Sigmoïde	7,1	21,7	9,4	4	16	12,1
Ovaire droit	0	8,7	11,3	21,4	16	13,6
Trompe gauche	0	8,7	3,8	3,6	4	4,5
Ligament rond gauche	0	0	5,7	3,6	0	3
Trompe droite	0	0	0	7,1	5,3	2,3
Péritoine pariétal antérieur	0	0	3,8	0	0	1,5
Ligament rond droit	0	0	0	0	0	0
Péritoine pariétal postérieur	0	0	0	0	0	0
Total des patientes	14	22	52	25	19	132

Figure 15 : Fréquence des localisations pelviennes en fonctions de l'âge ; 132 cas [43]

1.2.5.1. L'endométriase péritonéale

[12] [42]

Les lésions endométriosiques péritonéales sont variées car elles correspondent à divers stades évolutifs de la maladie. Certaines sont typiques, d'autres beaucoup moins. Différentes tailles et profondeurs peuvent se rencontrer.

Les sites les plus fréquents des foyers péritonéaux sont dans l'ordre : les ligaments utérosacrés ; le cul-de-sac de Douglas et le cul-de-sac vésico-utérin ; les fossettes ovariennes.

Les implants typiques de l'endométriase sont des lésions planes, nodulaires ou kystiques. Ils s'accompagnent parfois d'une réaction inflammatoire générale du péritoine pelvien (aspect rougeâtre, abondante sécrétion liquidienne) et/ou de fibroses.

Les lésions rouges représentent le premier stade de l'endométriase péritonéale. Elles sont très actives et leurs caractéristiques sont très proches de celles de l'endomètre eutopique. Une fois implantées et infiltrées ces lésions prennent un aspect de lésions noirâtres du fait de débris cellulaires non évacués et d'une moins bonne vascularisation. Un processus de cicatrisation plus ou moins efficace a lieu par la suite, entraînant parfois la formation d'adhérences dont les conséquences cliniques peuvent être importantes. Les lésions deviennent, pour finir, des cicatrices blanchâtres.

1.2.5.2. L'endométriose ovarienne ou endométriome

[12] [41] [42]

Les endométriomes sont des nodules d'endométriose solides ou kystiques, localisés au niveau de l'ovaire. Ils sont de taille très variable (jusqu'à 20 cm de diamètre) et parfois multiples. Cette localisation est l'une des plus fréquentes (environ 40% des lésions retrouvées).

A l'ouverture du kyste s'écoule un liquide « chocolat » très évocateur d'une lésion d'endométriose, même si ce n'est pas toujours le cas. Typiquement, l'endométriome ovarien se présente sous la forme d'un kyste bordé par une muqueuse endométriale en phase proliférative ou sécrétoire.

1.2.5.3. L'endométriose profonde

[44]

Les lésions endométriosiques (glandes et stroma) pénètrent dans l'espace rétropéritonéal à une profondeur d'au moins 5 mm : c'est cette valeur arbitraire qui définit l'endométriose profonde. Ces lésions peuvent se situer en position rétro-cervicale, au-dessus de la limite supérieure de la cloison rectovaginale. D'autres localisations infiltrantes existent : vessie, ligaments utérosacrés, vagin et intestin sont des cibles potentielles.

On peut distinguer l'endométriose pelvienne profonde antérieure atteignant la vessie de celle postérieure qui touche les ligaments utérosacrés, le vagin et l'intestin.

1.2.5.4. Autres localisations rares

[38] [42]

L'endométriose du **col** est décrite à la suite d'interventions chirurgicales localisées à cet endroit. Elle est considérée comme une contamination iatrogène. Il s'agit de petites lésions violacées saignant facilement. De même, on peut retrouver des lésions au niveau de la **vulve** et du **périnée** ayant la même origine mais sous forme de nodules.

L'endométriose du **vagin** est localisée au niveau du cul-de-sac postérieur du vagin par des nodules violacés. Elle est souvent induite par une localisation utérosacrée qui s'infiltré.

Une atteinte **digestive** existe, elle peut toucher le rectosigmoïde, le grêle et l'appendice. Il s'observe alors une sténose, mais la muqueuse reste intacte.

Au niveau de l'appareil urinaire, les localisations **vésicales** sont les plus fréquentes.

Les localisations **dermiques ou hypodermiques** siègent au niveau des cicatrices des interventions génitales faites par laparotomie.

Il est possible mais exceptionnel de retrouver des lésions d'endométriose au niveau **pleural et de la paroi abdominale**.

Cf. Annexe n°1 : Endométriose externe, localisations [38]

Cf. Annexe n°2 : Endométriose externe, illustrations [38]

L'endométriose affecte donc principalement l'appareil génital au niveau du pelvis, il ne faut pas méconnaître cependant les formes atypiques et/ou rares dont les problèmes de diagnostic peuvent exposer la patiente à des complications graves. Il existe par ailleurs des classifications qui permettent au praticien d'argumenter en faveur d'une endométriose sévère ou non en fonction des lésions rencontrées par coéloscopie.

1.2.6. Classification(s)

Toute pratique diagnostique est fondée sur une classification qui permet d'orienter la stratégie thérapeutique du praticien. Pour l'endométriose, il a été difficile de soumettre des classifications pertinentes tant l'anatomopathologie est hétérogène et ne révèle pas toujours la séméiologie présente. C'est aujourd'hui la classification AFS de l'*American Fertility Society* de 1979, révisée en 1985 (r-AFS), qui est encore utilisée en pratique. Celle proposée par le Groupe d'Etude de l'Endométriose (GEE) reste franco-française : c'est la classification FOATI. D'autre part, il existe un nouveau score qui permet de prédire une probabilité de grossesse spontanée chez des patientes endométriosiques (il va de soi « infertiles », ce qui n'est pas le cas de toutes les patientes) après un traitement chirurgical : c'est la classification EFI pour *Endometriosis Fertility Index*.

1.2.6.1. Classification r-AFS

[45] [46] [47]

Bien que fortement critiquée, la classification r-AFS est celle qui est utilisée la plus largement par les praticiens. Elle s'appelle d'ailleurs maintenant classification ASRM, du fait du changement de nom de l'AFS : *American Society for Reproductive Medicine*. Cette classification est fondée sur un système de points en fonction des sites d'implantations des implants endométriosiques, ainsi que de leur superficie et de leur profondeur. En fonction du score obtenu quatre stades d'endométriose sont décrits lors de la coéloscopie : minime, modérée, moyenne jusqu'à sévère.

Certains plaident en faveur de l'amélioration de cette classification en incluant la prévision de taux de grossesse et la prédiction du pronostic pour le soulagement de la douleur. Le volume des lésions ainsi que les implants profonds ne sont pas pris en compte par la classification r-AFS. Seule la distribution anatomique, liée à une subjectivité visuelle du chirurgien, permet de former ces quatre stades. C'est la reproductibilité même de cette classification qui est contestée. La classification r-AFS est au final empirique, et ne reflète pas véritablement la progression de la maladie. Elle n'a pas de valeur pronostique sur la fertilité post-opératoire par exemple.

Cf. Annexe n°3 : Classification r-AFS (*Revised American Fertility Society*) [45]

1.2.6.2. Classification FOATI

[47] [48] [49]

Le GEE a mis postérieurement au point une classification intégrant certaines des critiques faites à celle de de *l'American Fertility Society*. C'est la classification FOATI pour « Foyers – Ovaires – Adhérences – Trompes – Inflammation ».

Elle prend en compte l'inflammation péritonéale et est évolutive dans le temps, contrairement à celle de l'ASRM. Sa diffusion n'est cependant pas large dans la communauté scientifique, et elle reste utilisée parcimonieusement en France.

Cinq facteurs (péritonéaux, ovariens, adhérences, tubaires, inflammation) sont affectés d'un coefficient plus ou moins important selon la taille (ovaire) ou la surface cumulative des lésions (péritoine) lors de la coelioscopie. La classification permet une cartographie précise des lésions pelviennes, une possibilité d'indication thérapeutique dès le début par la lecture de la formule et surtout une comparaison aisée des résultats thérapeutiques, par comparaison de la formule de départ et de la formule obtenue après traitement.

- F signifie Foyers, cotés de 0 pour « sans lésion », à 3 pour des lésions péritonéales dont le diamètre cumulé dépasse 5 cm ;
- O, Ovaires, mesurés par échographie, cotés de 0 pour « sans lésion », à 3 pour un diamètre d'endométriome dépassant 5 cm ;
- A, Adhérences, de 0 pour « sans lésion », à 3 en cas d'absence de mobilité des trompes et/ou des ovaires ;
- T, Trompes, de 0 pour « sans lésion », à 3 pour obstruction totale bilatérale ou permanente des trompes ;
- I, Inflammation, cotée + ou – ;
- Le comblement du cul-de-sac de Douglas est aussi noté de 0 pour « sans lésion », à 3 en cas d'atteinte du septum recto-vaginal.

Certains regrettent une assez faible prise en compte des lésions profondes péritonéales et une complexité générale de cette classification.

1.2.6.3. Classification EFI

[50] [51]

Depuis 2010, un nouvel outil est à la disposition des praticiens pour prédire un taux de grossesse spontanée chez les patientes opérées pour infertilité liée à une endométriose, dans les trois années qui suivent cette opération. C'est le score EFI pour *Endometriosis Fertility Index*, validé récemment par des études et les médecins dans la pratique. Une multitude de facteurs rentrent en compte dans le calcul de ce score statistique, comme le score fonctionnel minimal (ou LFS, pour *Least Function Score*) calculé en post-opératoire. Il résume l'aspect fonctionnel, après l'intervention, des trompes de Fallope, des franges tubaires et des ovaires, à gauche comme à

droite. Le score obtenu s'ajoute à d'autres facteurs chirurgicaux (prenant en compte la classification r-AFS), mais aussi liés à l'interrogatoire de la patiente. Il en résulte une somme appelée score EFI.

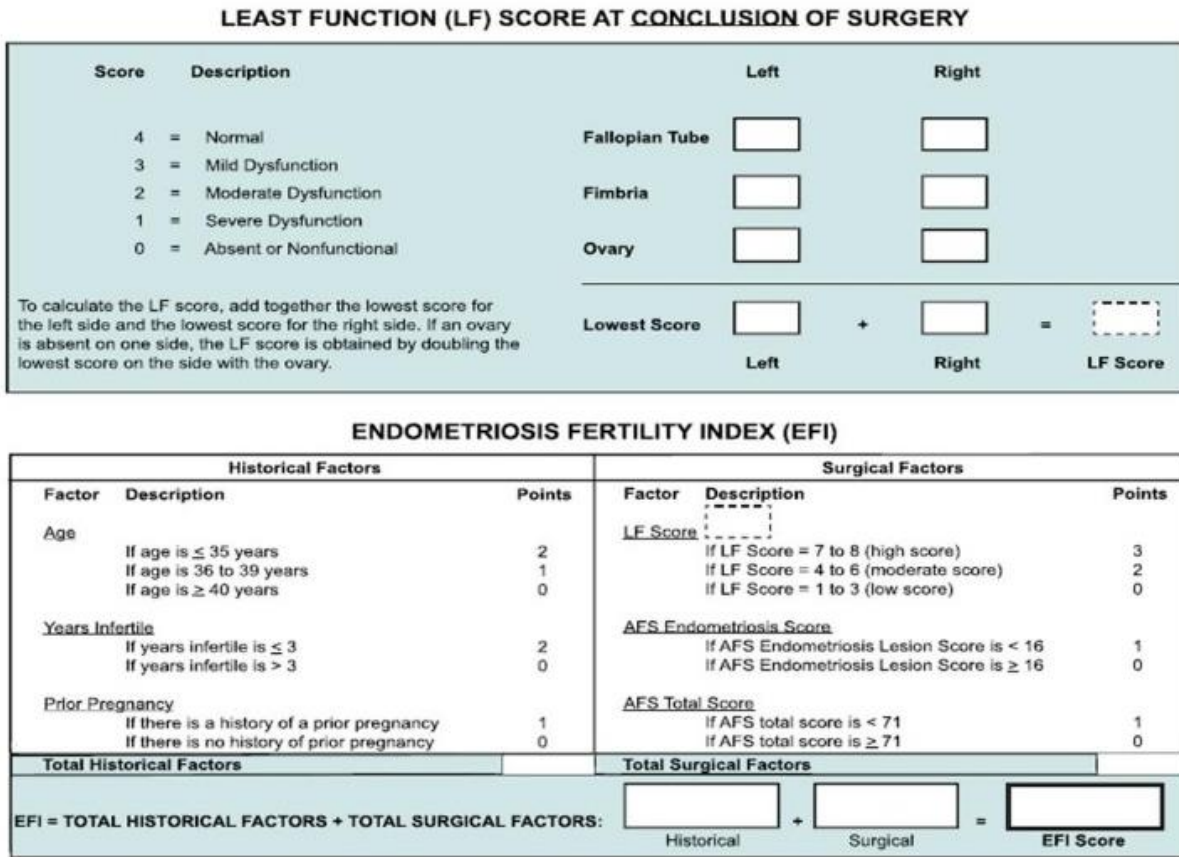


Figure 16 : Score EFI (*Endometriosis Fertility Index*) [50]

A partir du score EFI, des données statistiques permettent de prédire le taux de grossesse spontanée.

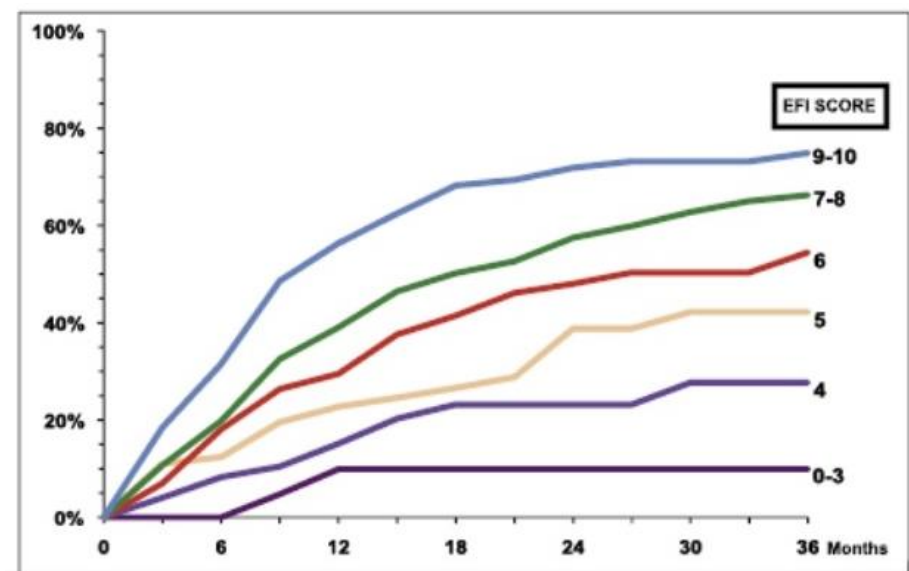


Figure 17 : Pourcentage de grossesse estimé en fonction du score EFI [50]

Cette classification repose donc sur une subjectivité, celle du chirurgien qui prend en charge la femme endométriosique. Le score LFS est donc critiquable puisque opérateur-dépendant.

Le but de cette classification est de rassurer la patiente avec un bon score pronostique et de prendre en charge rapidement les autres, avec notamment les techniques d'assistance médicale de la procréation. Dans ce cas, la finalité est avant tout d'éviter tout traitement inutile et tout gaspillage de temps dans l'obtention d'une grossesse spontanée, temps qui peut être réduit si la patiente s'approche de la ménopause.

1.2.7. Séméiologie

La séméiologie de l'endométriose est **hétérogène** : il y a autant de symptômes que d'endométrioses. Le diagnostic de cette pathologie est néanmoins fondé sur l'interrogatoire de la patiente, car certains signes cliniques se démarquent et doivent alerter le praticien. Deux maîtres mots dominant : les douleurs et l'hypofertilité.

1.2.7.1. Les douleurs

[13] [52] [53]

Il est courant d'appeler les douleurs liées à l'endométriose **les « 5 D »** : dysménorrhée, dyspareunie profonde, dysurie, dyschésie, douleurs pelviennes chroniques. Cela résume assez bien les symptômes douloureux dominants que peuvent ressentir les patientes, l'intensité de ces algies n'étant d'ailleurs pas toujours corrélée avec le stade de gravité de l'endométriose. Les douleurs ne sont pas constantes (certaines femmes demeureront d'ailleurs asymptomatiques) et une de leur caractéristique est d'être **rythmées par les menstruations**. Le Pr. Brosens (membre de l'Université catholique de Louvain) précisait même que « l'endométriose n'est une maladie que parce que les lésions saignent ».

Lemaire a étudié en 2004 la fréquence des symptômes liés à une endométriose diagnostiquée chez 298 femmes. Le nombre total de symptômes rapportés variait de 0 (asymptomatique) à 20. Seulement 4 femmes étaient asymptomatiques et 17 présentaient tous les symptômes.

	La plupart du temps		Parfois		Jamais/rarement	
	n	%	n	%	n	%
Dysménorrhées ^a	150	58,9	63	24,7	42	16,5
Fatigue/Asthénie	146	49,7	120	40,8	28	9,2
Douleurs dorso-lombaires	106	36,0	129	43,9	59	20,1
Ménorragies ^a	88	34,5	89	34,9	78	30,5
Algies pelviennes non cycliques	90	30,8	146	50,0	56	19,2
Diarrhées cataméniales ^a	77	29,8	74	28,7	107	41,5
Allergies	85	29,1	77	26,4	130	44,5
Pollakiuries	85	29,1	82	28,1	125	43,8
Dyspareunies ^b	71	27,2	92	35,2	98	37,5
États dépressifs	63	21,6	157	53,8	72	24,6
Constipation	63	21,5	100	34,1	130	44,4
Douleurs osseuses/musculaires	62	21,5	103	35,2	128	43,6
Céphalées	53	18,0	141	48,0	100	34,0
États d'anxiété	47	15,9	143	48,5	105	35,6
Douleurs articulaires	41	13,9	97	33,0	156	53,1
Sciatalgies	40	13,7	97	33,1	156	53,2
Métrorragies ^a	31	11,9	49	18,9	180	69,2
Dyschésies	32	11,0	95	32,8	163	56,2
Infections urinaires	31	10,5	64	21,8	199	67,7
Infections génitales	21	7,1	69	23,5	204	69,4

Figure 18 : Fréquence des symptômes liés à l'endométriose pendant les 12 derniers mois (N = 298) [53]

Remarques : N varie de 253 à 298 à cause des valeurs manquantes.

A = femmes ménopausées exclues

B = femmes célibataires exclues

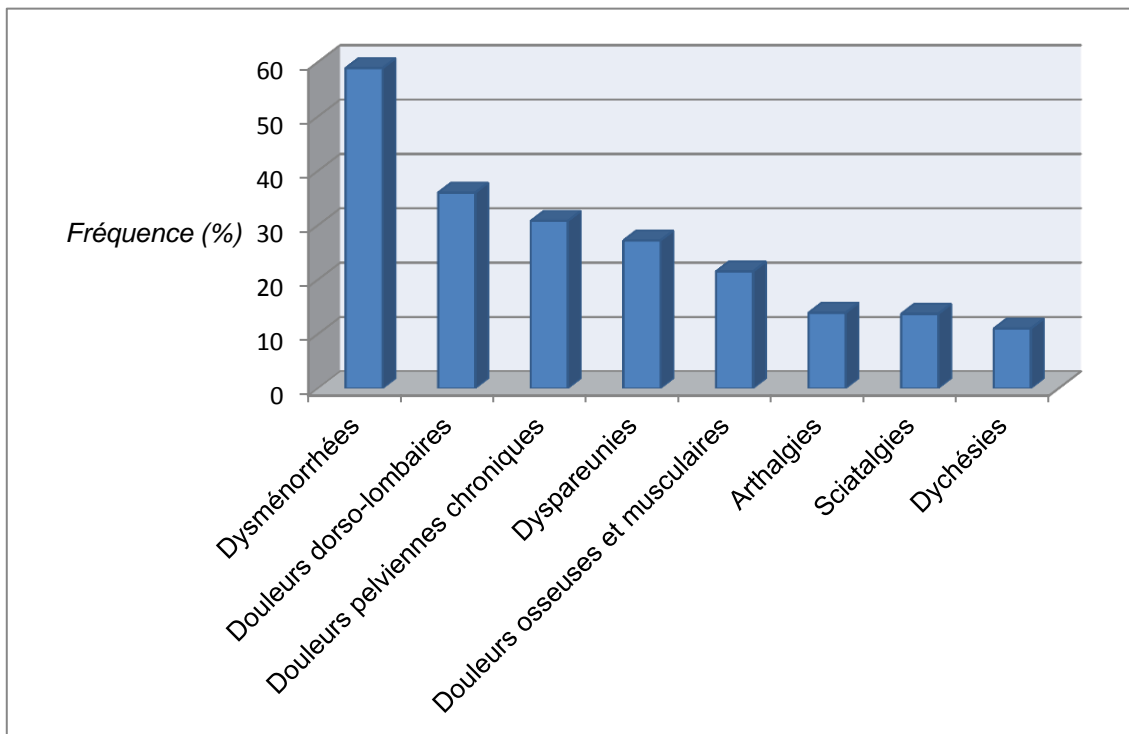


Figure 19 : Fréquences des symptômes les plus souvent ressentis par les femmes endométriosiques [24]

1.2.7.1.1. Dysménorrhée

[10] [20] [38] [52]

Les dysménorrhées (*cf. définition supra*) sont habituellement sévères et rebelles aux traitements de base. Les douleurs engendrées peuvent obliger la femme à interrompre ses activités et l'atteindre psychologiquement et socialement.

Ces dysménorrhées, le plus souvent secondaires, sont présentes dans 64% des endométrioses profondes. Elles évoluent inexorablement vers l'aggravation et font souvent consulter les femmes vers l'âge de 25-30 ans. Il est parfois décrit des dysménorrhées algiques tardives, n'apparaissant que deux ou trois jours après le premier jour du cycle menstruel, bien que tous les types de dysménorrhées puissent se rencontrer dans cette affection.

1.2.7.1.2. Dyspareunie profonde

[20] [54]

Les dyspareunies sont des symptômes douloureux ressentis pendant les rapports sexuels. Elles sont dites profondes quand les algies sont ressenties lors de la pénétration profonde : la douleur décrite dans l'endométriose est alors bien souvent pelvienne, non périnéale et non vaginale. Deux caractéristiques dominent : le maximum menstruel de la dyspareunie et la variation au cours du cycle de celle-ci. Il est important de noter que l'importance de la gêne sexuelle amène parfois les femmes à l'absence de tout rapport sexuel, à mettre parfois en parallèle avec une hypofertilité rapportée. Enfin, il existe une tendance à l'aggravation au cours du temps.

Cette symptomatologie n'est pas régulièrement signalée spontanément par la patiente, ni systématiquement recherchée par l'interrogatoire. Or, la sexualité des patientes est souvent problématique et pèse lourdement dans l'altération de la qualité de vie et de la fertilité.

1.2.7.1.3. Dysurie et signes urinaires

[20]

La dysurie est une difficulté à la miction, algique ou non. Une pollakiurie⁴ est parfois associée, ainsi qu'une hématurie⁵. Ces signes urinaires sont bien souvent plus importants durant les menstruations et s'associent fréquemment à des douleurs pelviennes chroniques.

⁴ Pollakiurie : augmentation de la fréquence des mictions sans augmentation de la diurèse.

⁵ Hématurie : présence de sang dans les urines.

1.2.7.1.4. Dyschésie et signes digestifs

[20]

La dyschésie est une défécation difficile, douloureuse ou non. Elle peut s'accompagner de rectorragies⁶ menstruelles et de troubles du transit digestif. La survenue ou l'exacerbation menstruelle de ces signes est particulièrement évocatrice.

1.2.7.1.5. Douleurs pelviennes chroniques (DPC)

[20] [55]

Ces DPC ne sont pas cycliques puisqu'elles surviennent à n'importe quel moment du cycle menstruel, bien qu'il puisse y avoir une exacerbation menstruelle des douleurs. Elles ne sont pas non plus caractéristiques de l'endométriose. La localisation de ces DPC est variable, il existe parfois des localisations bien précises : irradiation périnéale des douleurs décrites comme « profondes » vers l'anus ou vers le vagin, mais aussi irradiation lombaire unilatérale. L'intensité des douleurs est souvent décrite comme importante par les femmes avec un retentissement fonctionnel, psychologique et social. Comme pour toute douleur chronique, il peut y avoir une participation psychologique majeure aggravant les algies. Certains auteurs rapportent que la moitié des patientes atteintes d'endométriose souffre d'algies pelviennes chroniques. Or, l'endométriose, une fois diagnostiquée, ne serait en fait responsable de ces douleurs que dans un peu plus de la moitié des cas.

1.2.7.1.6. Autres douleurs

[20]

D'autres symptômes sont parfois rencontrés, de manière beaucoup plus exceptionnelle et quasiment toujours avec une recrudescence menstruelle : douleurs de localisation ombilicale, sur cicatrice d'épisiotomie, sur cicatrice abdominale ; hémoptysie ou douleur pleurale cataméniale, sciatique cataméniale ou encore pneumothorax menstruel récidivant. Des ménorragies associées peuvent faire suspecter une adénomyose en parallèle.

1.2.7.2. L'hypofertilité

[49] [54] [56] [57]

Les femmes atteintes d'endométriose ont souvent, mais pas toujours, des difficultés à concevoir un enfant. Près de 40% des femmes présentant une stérilité ont une endométriose diagnostiquée et près de 60% des patientes endométriosiques sont infertiles. Le taux de fécondité

⁶ Rectorragies : émissions de sang par l'anus.

(taux de grossesses par cycle) dans la population générale pour des couples de 25 ans est estimé entre 15 et 20%. Il tombe entre 2 et 10% chez les femmes présentant des lésions endométriosiques.

La fertilité semble corrélée avec le stade d'endométriose, selon la classification r-AFS : elle est de 37% pour les stades I et II, 22% pour les stades III et seulement 3% pour les stades IV. Par comparaison, on peut estimer qu'une femme dans la population générale cherchant à avoir un enfant vers 30 ans a 75 % de chances d'y parvenir en 12 mois, 66 % de chances si elle commence à 35 ans, et 44 % si elle commence à 40 ans.

Il faut parfois rechercher, en parallèle, des dyspareunies qui peuvent expliquer en partie une hypofertilité.

1.2.7.3. Retentissement psychologique & social

[11] [24] [58] [59] [60]

Les symptômes décrits comme ayant l'impact psychologique le plus important, chez ces patientes, sont les dysménorrhées et les douleurs pelviennes chroniques. Ce sont en fait la fréquence et la sévérité de ces algies qui sont considérées comme les plus invalidantes. Les dysménorrhées sont en effet plus douloureuses chez les femmes endométriosiques que dans la population normale.

De nombreuses études ont montré le retentissement de l'endométriose sur la qualité de vie des femmes atteintes, mais aussi sur leur manque de productivité. Certaines études évoquent même la maladie comme un « fardeau » économique pour la société. En Autriche, il a été montré tout récemment que celui-ci serait même comparable au coût global que représente la maladie de Parkinson dans ce pays. En 2011, une étude Portoricaine rapporte une moyenne de 7,4 heures de temps de travail perdu au cours d'une semaine, lorsque la symptomatologie est décrite comme fortement présente par les patientes.

L'endométriose peut être décrite comme une maladie du mal-être et du malaise, celui des patientes mais aussi des médecins. Les douleurs ne sont pas toujours prises sérieusement en considération par les proches et par les praticiens qui entourent la patiente. Le délai diagnostique beaucoup trop long contribue à ce mal-être. La patiente se sent souvent incomprise et souffre « en silence ». La pathologie étant chronique, un malaise plus profond peut s'installer et une participation psychologique intervient très souvent, que ce soit sur les symptômes douloureux ou sur l'infertilité.

S'ajoute à cela le tabou, encore bien ancré dans nos sociétés, concernant les dysménorrhées et les problèmes d'infertilité : cette clinique reste difficile à décrire par les femmes. Souffrir à chaque début de cycle menstruel n'est pas « normal ». Or, environ 60% des adolescentes et des jeunes femmes se plaignent mensuellement de douleurs fortes à très fortes durant les menstruations, et ont recours plutôt à l'automédication qu'à la consultation gynécologique. Le retard diagnostique de l'endométriose inclut donc ce paramètre de « tabou » qui empêche les femmes d'aller consulter rapidement, pour qu'elles puissent disposer d'une prise en charge adaptée.

Une fois le diagnostic précisé, la prise en charge qu'elle soit chirurgicale ou médicamenteuse engendre un stress et un mal-être. Le diagnostic est celui d'une maladie chronique qui n'a qu'une fin : la ménopause. La femme comprend alors que la pathologie l'accompagnera durant une grande partie de sa vie. Elle devra apprendre à vivre avec, touchée dans sa sexualité, sa fertilité mais aussi sa féminité. Les retentissements psychiques se traduisent au niveau physique : la femme somatise. Une spirale psychosomatique peut s'installer : les douleurs et/ou l'infertilité retentissent sur le psychisme de la femme, lui-même engendrant d'autres répercussions cliniques.

Un autre fait retentissant sur le psychisme de la femme mérite d'être précisé : les patientes chez qui le diagnostic d'endométriose est fait, se tournent, aujourd'hui, vers des sources d'information non maîtrisées concernant l'endométriose, à savoir internet majoritairement. Selon un récent sondage, un tiers des Français utilise internet pour rechercher des informations médicales [61]. Ce chiffre est augmenté quand il s'agit des femmes. Or, nombre de sources aisément disponibles s'avèrent fausses, voire inquiétantes quant à l'endométriose, comme pour toute autre pathologie. Des recherches mal orientées peuvent mener à des autodiagnostic ou à des automédications potentiellement nuisibles pour la santé de ces patientes, tout en complexifiant la relation praticien / patiente. Ces données peuvent en outre alarmer inutilement les femmes, alors seules face à internet.

1.2.7.4. Physiopathologie des troubles cliniques

[12] [20] [24] [62]

1.2.7.4.1. Physiopathologie des douleurs

Trois mécanismes physiopathologiques semblent expliquer les douleurs pelviennes.

- ✓ **L'atteinte nerveuse** : les nerfs sous-péritonéaux sont infiltrés par des fibroses et/ ou des lésions nodulaires d'endométriose profonde qui les compriment. Il existe une corrélation entre l'importance des douleurs ressenties et le pourcentage d'envahissement de ces nerfs.
- ✓ **La réaction inflammatoire** : les micro-saignements menstruels des îlots ectopiques induisent une inflammation locale. Macrophages, cytokines et autres médiateurs de l'inflammation y sont retrouvés en quantité importante. Quand les lésions saignent, elles sont mises sous tension et provoquent cette aggravation des douleurs.
- ✓ **Les adhérences** : elles sont intra-péritonéales et souvent associées à de profondes lésions. Ces adhérences entraînent une déformation algique ou non de l'appareil génital interne de la femme. Divers mécanismes sont retrouvés : tractions d'organes, fibroses, rétractations.

L'intensité des douleurs dépend de l'extension, mais surtout de l'invasion en profondeur des lésions postérieures. Le volume des lésions n'est pas corrélé aux douleurs.

Il existe de plus une corrélation entre la symptomatologie et la localisation des lésions profondes. Ainsi la dyspareunie semble associée à une atteinte des ligaments utérosacrés, les

dyschésies à celle de la paroi postérieure du vagin, les DPC et les signes fonctionnels digestifs à l'atteinte intestinale, les signes urinaires à l'atteinte de la vessie. Ces douleurs sont dites « localisatrices ».

De récents travaux chez l'animal ont montré une néo-innervation sensitive et sympathique reliant les implants endométriosiques à la moelle épinière. Ce processus entrainerait une sensibilisation au niveau du système nerveux central, conduisant à une hyperexcitation neuronale. Le mécanisme d'innervation pourrait expliquer la prolongation de la douleur longtemps après que le stimulus initial ait été éliminé comme par exemple après exérèse chirurgicale des lésions.

1.2.7.4.2. Physiopathologie de l'hypofertilité

Plusieurs mécanismes semblent expliquer l'infertilité dans l'endométriose :

Causes ovariennes	Altération de la folliculogénèse Défaut de stéroïdogénèse Syndrome du follicule lutéinisé non rompu (ou LUF syndrome) Réduction de la qualité ovocytaire Défaut de la phase lutéale
Causes tubaires	Déformation tubaire Obstruction tubaire Dysfonction tubaire
Causes immunologiques	Auto-immunité Anticorps anti-endomètre
Facteurs locaux altérant les spermatozoïdes	Diminution de la mobilité des spermatozoïdes Perturbation de la réaction acrosomiale Inhibition de l'interaction spermatozoïde-ovocyte
Facteurs locaux altérant l'embryon précoce	Défaut d'implantation. Blocage des divisions cellulaires.

Figure 20 : Mécanismes physiopathologiques possibles de l'infertilité dans l'endométriose [12]

Le liquide péritonéal est inflammatoire ce qui semble affecter la réceptivité de l'endomètre, le développement de l'ovocyte et de l'embryon, l'ovulation, la mobilité tubaire ou encore la qualité du sperme. Des facteurs mécaniques secondaires aux adhérences anormales entre les organes expliquent aussi, en partie, l'infertilité : l'anatomie n'est propice ni à une fécondation, ni à une nidation.

1.2.8. Diagnostic

Le diagnostic d'endométriose est majoritairement posé devant deux contextes de consultation : un syndrome douloureux et/ou une infertilité. Il nécessite une évaluation rigoureuse de l'interrogatoire ainsi que des examens cliniques et paracliniques. Ce diagnostic est bien trop souvent tardif. Il est constaté en moyenne 7 à 12 ans entre l'apparition des symptômes et l'établissement d'un diagnostic définitif [21]. Cela peut s'expliquer par un retard de la première consultation qui amène les femmes dans une prise en charge globale, le tabou des signes cliniques entrant majoritairement en jeu dans ce délai. Le diagnostic étant chirurgical, il n'est pas proposé en première intention de réaliser des coéloscopies aux patientes. Enfin une méconnaissance de cette pathologie par les femmes et les praticiens a été suggérée. Ainsi deux tiers des femmes ont consulté plus de trois fois un médecin généraliste, dont un tiers plus de six fois avant un diagnostic. Les patientes ont vu en moyenne cinq praticiens durant ce délais [63]. Il a aussi été montré que l'origine endométriosique avait été suspectée, par le médecin généraliste, dans seulement un peu plus de 10% de leurs patientes, diagnostiquées *in fine* par un spécialiste. La même étude conclue, en 2012, que les médecins généralistes ne semblent pas suffisamment sensibilisés à la problématique du diagnostic et de la prise en charge de l'endométriose, ce qui contribue probablement au retard diagnostique [64]. Soupçonner la présence d'une endométriose permet d'initier la stratégie diagnostique et ainsi réduire le délai de prise en charge de ces femmes.

1.2.8.1. Bases de la stratégie diagnostique

La suspicion d'endométriose est fondée sur les données de l'interrogatoire et de l'examen clinique. Certains examens paracliniques seront indiqués par la suite pour préciser le diagnostic, mais c'est seulement la coéloscopie qui permettra d'affirmer ou non la présence de lésions endométriosiques. Rappelons que le diagnostic positif d'endométriose doit être histologique, même si le chirurgien ne pourra pas tout le temps fournir des pièces d'exérèse à l'anatomopathologiste [13] [20]. Une histologie négative ne permet cependant pas d'exclure une endométriose [65].

1.2.8.2. Interrogatoire

Les signes cliniques et les facteurs de risque (*cf. supra*) doivent faire partie de l'interrogatoire de la patiente. Ils sont brièvement rappelés dans le tableau ci-après.

Signes cliniques	Facteurs de risque
<i>Très évocateurs s'ils sont rythmés par les menstruations.</i>	
Dysménorrhées Dyspareunie profonde Douleurs pelviennes chroniques Signes urinaires (dysurie douloureuse, pollakiurie) Signes digestifs (dyschésie douloureuse, rectorragies mensuelles, troubles du transit digestif) Asthénie Infertilité Altération de la qualité de vie	Antécédent familial du premier degré Puberté précoce Cycles courts Nulliparité Utilisation d'une contraception hormonale ou d'un dispositif intra-utérin

Figure 21 : Interrogatoire à visée diagnostique [13] [65]

1.2.8.3. Examen clinique

[13]

A pratiquer de préférence en période menstruelle pour augmenter sa sensibilité, l'examen clinique doit comporter successivement :

- Un examen au spéculum pour explorer les culs-de-sac vaginaux et examiner le col ;
- Un toucher vaginal ;
- Un toucher rectal en cas de suspicion de lésions postérieures ou de troubles digestifs.

L'examen au spéculum peut :

- Etre normal ;
- Montrer une lésion rétractile et/ou bleutée souvent rétrocervicale ;
- Déceler une lésion inflammatoire sous la forme d'une zone érythémateuse d'aspect cartonné saignant au contact.

Le toucher vaginal recherche :

- Une induration rétrocervicale des ligaments utérosacrés, de la face postérieure de l'isthme utérin ou de la cloison rectovaginale ;
- Une masse annexielle (endométriome) ;
- La palpation de ces éléments peut reproduire une douleur spontanée ;
- De signes évocateurs d'une adénomyose associée (douleur à la mobilisation utérine, douleur à la pression utérine).

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

1.2.8.4. Examens complémentaires

Les examens paracliniques sont très utiles dans le parcours diagnostique de l'endométriose : l'échographie pelvienne arrive en première intention, tandis que l'IRM ne doit être utilisée qu'en second plan. Le recours à la biologie s'avère aujourd'hui inutile tant qu'un marqueur sensible et spécifique n'a pas été mis en exergue. D'autres examens en fonction des circonstances cliniques devront être proposés comme une coéloscopie ou encore une écho-endoscopie rectale [13]. Tous les examens d'imagerie nécessitent des opérateurs entraînés à diagnostiquer l'endométriose [14].

1.2.8.4.1. Echographie pelvienne

[13] [66]

L'échographie pelvienne doit être réalisée de préférence en phase folliculaire. Il est préférable que cet examen de référence soit effectué par un échographiste formé en échographie gynécologique. Il est recommandé de l'effectuer par voie sus-pubienne ainsi qu'endo-vaginale et d'analyser les voies urinaires.

Les performances de l'examen permettent le plus souvent d'affirmer l'existence et la localisation des lésions avec une bonne sensibilité, notamment pour les lésions ovariennes et vésicales, à condition que l'opérateur soit entraîné et connaisse cette pathologie. Elle permet d'orienter la prise en charge médicochirurgicale ultérieure. En cas d'échographie « normale », le diagnostic d'endométriose ne doit pas être éliminé, d'autant que les lésions péritonéales sont souvent ignorées dans cet examen.

C'est l'endométriome qui est le plus souvent retrouvé par l'échographiste devant une masse annexielle évocatrice. Il devra rechercher par la suite d'autres localisations comme celles profondes (ligaments utérosacrés, vagin, cloison rectovaginale). Les atteintes digestives peuvent être aussi suspectées par cet examen, notamment celles rectales.

1.2.8.4.2. IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

[13] [14]

L'IRM sert à préciser le diagnostic et définir une stratégie thérapeutique. Elle permet l'observation, en seconde intention, des kystes endométriosiques et des localisations d'endométriose profonde. Cet examen apprécie l'extension de la maladie. Il est dit de l'IRM qu'elle réalise une cartographie des lésions d'endométriose sous-péritonéale profonde, aussi bien avant

une intervention qu'après, ou même dans le cadre du suivi de la pathologie pour faire des bilans d'extension.

Souvent prescrite en tant que bilan préopératoire, l'IRM n'est pas recommandée à titre systématique et sa lecture doit faire intervenir un radiologue expérimenté. Le diagnostic des endométrioses est ainsi réalisé assez aisément par échographie seulement.

1.2.8.4.3. Cœlioscopie

[47] [52] [67] [68]

Une cœlioscopie permet l'examen de la cavité abdominale et des organes qu'elle contient. C'est un examen invasif qui a une sensibilité (taux de vrais positifs) de 97%, mais une spécificité (taux de vrais négatifs) de seulement 77% dans l'endométriose. Elle permet de préciser le stade de l'endométriose avec le score r-AFS (*cf. supra*), bien qu'elle soit opérateur-dépendant. Des systèmes de saisie vidéo et d'images peuvent permettre une documentation objective. En cas de lésions profondes, la cœlioscopie diagnostique admet néanmoins ses limites.

C'est en réalité l'examen de référence diagnostique qui permet de visualiser la plupart des lésions d'endométriose. Son compte-rendu opératoire doit être précis. Il est néanmoins certain que le diagnostic positif de l'endométriose passe par l'anatomopathologiste.

L'intérêt de la cœlioscopie est double : cet examen est à la fois diagnostique et opératoire puisque dans le même temps l'opérateur pourra réaliser l'exérèse de certaines lésions. Cependant, le praticien se voit parfois dans l'obligation de renoncer au traitement chirurgical afin de compléter un bilan et d'entreprendre, si besoin, une prise en charge chirurgicale future dans des conditions optimales.

1.2.8.4.4. Autres examens

[14] [21]

Selon les douleurs et les localisations des lésions, d'autres avis de spécialistes peuvent s'avérer nécessaires : urologues (cystoscopie), gastro-entérologues (écho-endoscopie rectale) mais aussi avis psychologique.

Il n'existe pas de marqueur sanguin sensible et spécifique de l'endométriose. Le taux de CA-125 ne doit pas être utilisé en pratique pour déceler une endométriose. Cet antigène carbohydraté 125 est le principal marqueur tumoral du cancer de l'ovaire, mais il voit également son taux augmenter dans diverses pathologies comme l'endométriose. Dans cette dernière, sa sensibilité n'est que de 28% et sa spécificité de 90%.

De nombreuses recherches sont réalisées dans l'espoir de trouver un test biologique fiable pour diagnostiquer positivement l'endométriose, plus aisément qu'avec une cœlioscopie. Une étude [69] a récemment fait part d'un tel test incluant six biomarqueurs et doté d'une spécificité

acceptable, ainsi que d'une bonne sensibilité. Ce test fait intervenir deux types d'interleukines (IL-6 et IL-8), le TNF α , les antigènes tumoraux CA-125 et CA-19-9, ainsi que la protéine hsCRP (protéine C réactive de haute sensibilité). L'endométriose modérée à sévère est alors diagnostiquée avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 84% quand les mesures sont réalisées lors de la phase sécrétoire endométriale. Pour des endométrioses minimales à légères ces deux taux restent corrects.

L'utilité de l'échographie 3D n'est pas encore bien établie [65].

Devant une infertilité, le praticien devra avant tout procéder à un bilan d'infertilité incluant le compagnon de la patiente : interrogatoire précis, investigation clinique, test de Hühner ou test « post-coïtal », hystérosalpingographie, etc.

1.2.8.5. Diagnostic différentiel

Devant une douleur pelvienne se pose un diagnostic différentiel résumé dans le tableau suivant.

Utérus
Dysménorrhée primaire
Adénomyose
Intestins
Syndrome du côlon irritable
Maladie intestinale inflammatoire
Constipation chronique
Vessie
Cystite interstitielle
Infection des voies urinaires
Calculs des voies urinaires
Ovaires
Syndrome intermenstruel (douleur pendant l'ovulation)
Kystes ovariens (rupture, torsion, etc.)
Syndrome du reliquat ovarien (<i>Ovarian remnant syndrome</i>)
Trompes de Fallope
Hématosalpinx (à la suite de l'ablation de l'endomètre ou de la stérilisation)
Grossesse ectopique (aiguë ou chronique)
Syndrome inflammatoire pelvien
Général
Endométriose
Syndrome algique myofascial
Douleur neuropathique
Congestion pelvienne
Adhérences

Figure 22 : Diagnostic différentiel de la douleur pelvienne [21]

L'échographie pelvienne permet d'aider au diagnostic différentiel d'autres masses annexielles ovariennes, comme les kystes fonctionnels [13]. Il conviendra aussi d'éliminer des lésions cancéreuses devant une masse ovarienne.

1.2.9. Evolution

L'endométriose est par définition une maladie chronique et hormonodépendante, donc résolument évolutive. Personne ne peut prédire l'évolution d'une endométriose. Deux évènements de la vie d'une femme conduisent cependant à une pseudo-guérison : la grossesse – quand elle est possible – et la ménopause [38]. Ces deux facteurs d'amélioration sont en réalité responsables de changements dans les imprégnations hormonales des îlots ectopiques endométriosiques : cette idée est à la base de la prise en charge thérapeutique développée dans la partie qui suit ce chapitre.

D'une manière générale les implants ont tendance à croître au fil des années et des cycles menstruels. Les kystes ovariens peuvent se rompre. Les douleurs croissantes et la possible apparition d'une infertilité retentissent sur le plan psychologique et peuvent altérer la personnalité de la patiente. Cette tendance à l'aggravation des lésions n'est pas obligatoire, elles peuvent même régresser [14] [38].

Des chiffres sont disponibles quant à l'évolution naturelle de l'endométriose grâce aux données des études placebo *versus* principe actif. Dans les cas d'endométrioses minimales, un tiers des patientes des groupes placebo évoluent vers une guérison, un autre tiers demeurent stables tandis que les autres patientes voient leur endométriose s'aggraver [70]. Ceci suggère des mécanismes de défense de l'organisme contre ces lésions ectopiques anormales, chez les femmes évoluant vers une guérison.

Endométriose et cancers

Il existe une association entre endométriose et cancer de l'ovaire, mais le risque de transformation maligne de l'ovaire reste controversé [14]. Récemment, des mises à jour sur ce point ont été émises par l'ESHRE (*European Society of Human Reproduction and Embryology*) [65] :

- ✓ Il n'existe pas de preuve que l'endométriose induise la formation de cancer.
- ✓ Il n'y a pas de hausse de l'incidence globale des cancers chez les femmes atteintes d'endométriose.
- ✓ Certains cancers (ovarien et lymphome non Hodgkinien) sont légèrement plus fréquents chez les femmes endométriosiques : 0,027% chez ces patientes contre 0,019% dans le groupe contrôle, sur une période d'étude de presque 13 ans, pour le cancer de l'ovaire. Aucune relation causale n'a cependant été démontrée. La transformation maligne des cellules de ces implants endométriosiques demeurent donc exceptionnelle [12].

L'endométriose apparaît donc comme une entité plurielle, complexe, hormonodépendante et plurifactorielle dont la prise en charge s'avère pluridisciplinaire et adaptée à chaque femme.

2^{ème} partie :

Prise en charge de l'endométriose

2. Prise en charge de l'endométriose

2.1. Principes thérapeutiques

La prise en charge thérapeutique de l'endométriose peut être considérée sous **deux angles**, **l'un chirurgical, l'autre médicamenteux**. Ceux-ci sont parfois menés conjointement. Une stratégie thérapeutique s'impose devant différentes situations cliniques : des **douleurs**, un **endométriome** et/ou une **infertilité**. Il faut aussi avoir en mémoire que les formes asymptomatiques ne relèvent pas d'une thérapeutique [13] [65]. Il n'y a, enfin, pas vraiment de caractère d'urgence dans le traitement de l'endométriose. Avant d'orienter la prise en charge, le praticien doit poser les bénéfices et risques liés à chacune des possibilités thérapeutiques envisagées, il doit en outre savoir écouter les patientes et leurs plaintes en les prenant au sérieux, tout en leur posant les bonnes questions.

Il y a autant d'endométrioses que de prises en charge, il ressort néanmoins un principe thérapeutique : deux situations améliorent l'endométriose – la grossesse et la ménopause. Le fondement même des traitements médicamenteux sera de modifier les imprégnations hormonales de la patiente afin d'obtenir un état de **pseudo ménopause ou de pseudo grossesse** pour freiner fortement le développement des îlots ectopiques d'endomètre. Ce traitement n'est donc **pas curatif**. Il vise à mettre au repos l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique et à suspendre la survenue des menstruations. La chirurgie n'apporte pas non plus une solution définitive puisque des **récidives** sont toujours à envisager [38].

Une idée émerge aussi depuis quelques années : l'endométriose est une pathologie qui se doit d'être prise en charge **multidisciplinairement**, comme toute maladie chronique. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, la « santé » un état de complet bien-être physique, mental et social et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité. Les stratégies thérapeutiques doivent ainsi prendre en compte ces trois notions, ce qui nécessite effectivement l'intervention de praticiens différents. Aux deux versants cités précédemment (chirurgie et médicaments), se rajoutent donc les notions d'une prise en charge psychologique et d'un soutien social de ces femmes.

La chronicité de l'endométriose implique de la même façon une notion primordiale, celle du **suivi de la pathologie** tout au long de la vie de la patiente [52].

Différents protocoles sont proposés par des instances de santé et regroupent l'arsenal thérapeutique disponible, en fonction de la situation clinique à traiter. Seront développés par la suite les recommandations de **l'AFSSaPS** datant de 2005 [13] et celles de **l'ESHRE** de 2013 [65] en comparaison. Les prises en charge médicamenteuses et chirurgicales sont détaillées à part. Il sera enfin dédié une partie aux futurs outils thérapeutiques à l'étude dans l'endométriose.

2.2. La prise en charge médicamenteuse

Comme il a été décrit précédemment, le fondement de la prise en charge médicamenteuse repose sur un empirisme : la grossesse et la ménopause induisent une régression voire une disparition des lésions d'endométriose [38]. Les traitements utilisés vont ainsi avoir pour but de mettre la fonction ovarienne au repos, afin de diminuer fortement les imprégnations hormonales des implants endométriosiques estrogénodépendants. Tous ces médicaments exposent à un risque de récurrence à leur arrêt [20].

Plusieurs classes de médicaments sont décrites dans les protocoles de prise en charge : nous détaillerons successivement les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ayant une AMM dans les dysménorrhées, les progestatifs utilisés à dose antigonadotrope, les estroprogestatifs, le danazol et les agonistes de la GnRH.

Classes médicamenteuses utilisées dans l'endométriose	Principe de leur action thérapeutique
<i>AINS</i>	Antidouleurs via des effets anti-prostaglandines. Efficaces sur les dysménorrhées.
<i>Progestatifs à dose antigonadotrope</i>	Equivalents artificiels au plan hormonal de la grossesse. → Aménorrhée, anovulation, hypoestrogénie.
<i>Estroprogestatifs</i>	Etat de « pseudo-grossesse ». → Aménorrhée si prise continue, anovulation.
<i>Danazol</i>	Activité antigonadotrope, anovulation, hypoestrogénie.
<i>Agonistes de la GnRH</i>	Castration réversible par hypoestrogénie. Pseudo-ménopause.

Figure 23 : Quelles sont les classes thérapeutiques utilisées dans l'endométriose ? [71]

2.2.1. AINS ayant une AMM dans les dysménorrhées

2.2.1.1. Molécules disponibles

[72] [73]

DCI	Noms commerciaux principaux	Posologies dans les dysménorrhées
Acide méfénamique	PONSTYL® 250mg gélule	2 gélules, 3 fois par jour, soit 1500 mg par jour, au moment des repas. A partir de 12 ans.
Acide tiaprofénique	SURGAM® 100 et 200mg comprimé sécable + Génériques	Adulte : 2 comprimés à 100mg ou 1 comprimé à 200mg 3 fois par jour, soit 600mg maximum par jour. A partir de 30kg soit 10 ans : diminuer de moitié par rapport aux posologies chez l'adulte. De préférence au cours des repas.
Alminoprofène	MINALFENE® 300mg comprimé pelliculé	Adultes et enfant de plus de 15 ans. 3 comprimés par jour, soit 900mg par jour. De préférence au cours des repas.
Diclofénac	VOLTARENE® 25 et 50mg comprimé gastrorésistant + Génériques	Adulte : 100mg par jour en 2 prises, soit 2 comprimés à 25mg ou 1 comprimé à 50mg matin et soir. De préférence pendant le repas.
Flurbiprofène	CEBUTID® 50 et 100mg comprimé enrobé	Adulte + enfant à partir de 15 ans : 2 comprimés à 50mg ou 1 comprimé à 100mg, 2 à 3 fois par jour, soit 200 à 300 mg/jour, dès le début des douleurs et jusqu'à disparition des symptômes. De préférence au cours des repas.
Ibuprofène	ADVIL® 100, 200 et 400mg comprimé BRUFEN® 400mg comprimé NUROFEN® 200 et 400mg comprimé + Génériques	Adulte et enfant dès 15 ans : 1 comprimé à 400mg (ou 2 fois 200mg) par prise, à renouveler si nécessaire toutes les 6 à 8 heures, sans dépasser 3 comprimés à 400mg par jour (soit 1200mg par jour), à commencer dès l'apparition des règles et pendant une durée de 1 à 3 jours. Au cours des repas.
Naproxène	APRANAX® 250 et 500mg granulés pour suspension buvable, 275 et 550mg comprimé pelliculé sécable NAPROSYNE® 250 et 500mg comprimé +Génériques	Adulte : 2 comprimés à 550mg ou 4 comprimés à 275 mg, soit 1100 mg par jour en 1 ou 2 prises. 2 sachets à 500 mg ou 4 sachets à 250 mg, soit 1000 mg par jour en 1 ou 2 prises. De préférence au moment des repas.
Nimésulide	NEXEN® 100mg comprimé et granulés pour suspension buvable + Génériques	Adultes et adolescentes à partir de 12 ans : 1-0-1, après les repas.

Figure 24 : AINS disponibles en France et ayant une indication dans les dysménorrhées [72]

Les AINS disponibles sur le marché Français diffèrent par leur demi-vie plasmatique et par leur tolérance. Le nimésulide⁷ fait figure d'exception puisqu'il est le seul de ces AINS à ne pas être pris en charge par la Sécurité Sociale, du fait d'une tolérance médiocre.

2.2.1.2. Mode d'action et utilisation dans l'endométriose

[65] [75] [76] [77]

Le mode d'action des AINS est connu depuis longtemps : ils diminuent la formation des prostaglandines et de thromboxane A2 par leur action réversible inhibitrice d'enzymes appelées cyclooxygénases (COX-1 et COX-2). Ils représentent un traitement de choix des **dysménorrhées**, dans lesquelles les prostaglandines ont été décrites précédemment comme majoritairement responsables des algies rencontrées par les femmes (*cf. supra*). En l'absence de contre-indications, les AINS constituent le traitement de première intention des dysménorrhées et doivent être administrés dès le début de la douleur et jusqu'à disparition des symptômes. Ils sont plus efficaces dans cette indication que le paracétamol. Enfin, il n'existe aucune preuve montrant la supériorité d'une molécule par rapport à une autre.

Il existe un point important à détailler : bien que leur efficacité ne soit plus à démontrer dans le traitement des dysménorrhées (que peuvent ressentir les patientes endométriosiques), rien ne permet de démontrer cette même efficacité dans les **symptômes douloureux généraux de l'endométriose**. L'ESHRE a résumé très récemment les données concernant leur utilisation dans cette indication :

- ✓ Il a été démontré un taux élevé de prostaglandines dans le liquide péritonéal des patientes endométriosiques, c'est pour cela que les AINS sont utilisés pour traiter les algies liées à cette pathologie. Or, il n'existe pas de preuve démontrant l'efficacité des AINS *versus* placebo dans le traitement des douleurs liées à une endométriose, contrairement à leur efficacité *versus* placebo dans le soulagement des dysménorrhées.
- ✓ L'ESHRE conclue en recommandant que les praticiens doivent envisager d'utiliser des **AINS ou d'autres analgésiques** pour réduire les douleurs liées à une endométriose, tout en prenant bien en compte les effets indésirables potentiels qu'ils représentent. En effet, il peut être utile de faire appel à des antalgiques divers (de palier I, II ou III) dans les douleurs d'endométriose, et pas seulement à des AINS.

⁷ Note sur le nimésulide [74] : la toxicité gastro-intestinale du nimésulide est comparable à celle d'autres AINS. En revanche il est associé à un risque d'hépatotoxicité accru avec une efficacité similaire aux autres AINS disponibles. L'utilisation de NEXEN® a donc été restreinte aux seuls traitements de courte durée (15 jours maximum), c'est-à-dire au traitement de la douleur aiguë et de la dysménorrhée primaire. Il doit être en outre un traitement de deuxième intention. Le nimésulide est par ailleurs contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique, même légère. La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes.

2.2.1.3. Effets indésirables majeurs et contre-indications

[76]

Par voie générale, les plus fréquents **effets indésirables** sont les troubles fonctionnels **digestifs** (dyspepsie, gastralgies, nausées). Les effets digestifs graves sont notamment favorisés par les fortes doses, l'association de plusieurs AINS (non recommandée), leur utilisation prolongée, l'âge supérieur à 65 ans. Le risque hémorragique est accru par l'association aux anticoagulants, aux antiagrégants plaquettaires. Les effets indésirables **cutanéomuqueux** sont fréquents : prurit, éruption cutanée, rhinite. Ils peuvent aussi être à l'origine d'une rétention hydrosodée, d'une élévation tensionnelle ou de la décompensation d'une cardiopathie. Les effets **rénaux** (insuffisance rénale, hyperkaliémie, protéinurie) sont majorés en cas de cardiopathie ou de néphropathie préexistantes, d'hypovolémie ou de traitement par diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou sartans.

Tous les AINS sont **contre-indiqués** :

- En cas d'hypersensibilité ou d'antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise d'AINS ou d'aspirine ;
- En cas d'antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS ;
- En cas d'ulcère gastroduodéal évolutif ou d'antécédents ;
- En cas d'hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébro-vasculaire ou autre hémorragie en évolution ;
- En cas d'insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale sévère ;
- A partir de 24 semaines d'aménorrhée.

AINS et endométriose

- × **Particulièrement efficaces dans la dysménorrhée.**
- × **Proposés dans les endométrioses minimales à manifestation uniquement menstruelle.**
- × **En première intention en dehors d'un besoin de contraception.**
- × **Effets secondaires principalement digestifs.**

Figure 25 : AINS et endométriose [34]

2.2.2. Progestatifs utilisés à dose antigonadotrope

2.2.2.1. Rappels sur les progestatifs et leurs utilisations en thérapeutique

[78] [79] [80] [81]

Il existe plusieurs catégories de progestatifs à disposition des praticiens. Ils possèdent des **propriétés pharmacologiques différentes** en fonction des groupements chimiques greffés sur leur base stéroïdienne. Les activités progestatives, androgéniques, anti-androgéniques et gonadotropes sont ainsi modulables. Si tous les progestatifs de synthèse possèdent une affinité pour les récepteurs de la progestérone, nombre d'entre eux sont susceptibles de se fixer également sur d'autres récepteurs stéroïdiens.

La situation est cependant plus complexe car les propriétés des progestatifs varient aussi en fonction d'innombrables facteurs comme leur dose, leur biodisponibilité, leurs métabolismes hépatique et périphérique, en fonction de leur affinité pour tel ou tel type de récepteur, leur temps de rétention sur ce récepteur, le fait qu'ils soient ou non substrats de telle ou telle enzyme et leur affinité différentielle pour les sous-récepteurs A ou B de la progestérone.

Les indications générales des progestatifs sont les suivantes : régularisation du cycle menstruel ; syndrome prémenstruel ; pathologie organique (hyperplasie endométriale, fibromes, endométriose, mastodynies, mastopathies bénignes) ; contraception.

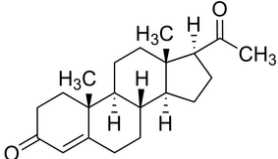
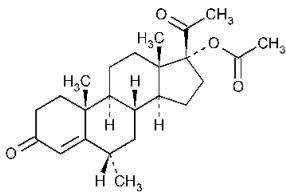
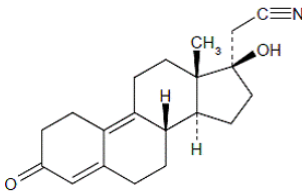
<p>PROGESTERONE ET DERIVES PROCHES</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Progestérone ESTIMA®, MENAELLE®, UTROGESTAN®... • Dydrogestérone DUPHASTON® <div style="text-align: center;">  <p>Progesterone</p> </div>
<p>DERIVES DE LA PROGESTERONE</p>	<p>Groupe prégnane dérivés de l'hydroxyprogestérone :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acétate de médroxyprogestérone FARLUTAL®, DEPO-PROVERA®, DEPO-PRODASONE® • Acétate de chlormadinone LUTERAN® • Acétate de médrogestone COLPRONE® • Acétate de cyprotérone ANDROCUR® <div style="text-align: center;">  <p>Acétate de médroxyprogestérone</p> </div> <p>Groupe norprégnane dérivés de la 19 norprogestérone :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Promegestone SURGESTONE® • Acétate de nomégestrol LUTENYL®
<p>DERIVES DE LA 19 NOR- TESTOSTERONE (DERIVES DE LA TESTOSTERONE)</p>	<p>Groupe estrane = progestatifs de synthèse de 1^{ère} génération :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Noréthistérone (dans les AEP) <p>Groupe gonane = progestatifs de synthèse de 2^{ème} et 3^{ème} générations :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lévonorgestrel MICROVAL®, NORLEVO®, MIRENA® + dans les AEP • Gestodène (dans les AEP) • Désogestrel CERAZETTE® + dans les AEP • Norgestimate (dans les AEP) • DiénoGEST VISANNE® + dans les AEP • Etonorgestrel NEXPLANON® + dans les AEP <div style="text-align: center;">  <p>DiénoGEST</p> </div>
<p>DERIVES DE LA SPIRONOLACTONE</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Drospirénone (dans les AEP)

Figure 26 : Les progestatifs disponibles en France, classification chimique [78] [79] [80] [81]

AEP = Association Estro-Progestative

En vert : AMM « endométriose »

En bleu : utilisation hors AMM dans l'endométriose

Cette classification chimique simple est aussi « simpliste » puisqu'elle ne reflète pas la réalité pharmacologique des progestatifs. Ceux-ci sont tellement hétérogènes de par leurs effets thérapeutiques qu'il est au final très compliqué de les classer selon leurs effets pharmacologiques.

2.2.2.2. Molécules disponibles dans l'endométriose

DCI	Noms commerciaux	Posologies dans l'endométriose
AMM dans l'endométriose		
Acétate de chlormadinone	LUTERAN® 5 et 10mg comprimé + Génériques	10mg / jour en continu
Acétate de médroxyprogestérone	DEPO- PRODASONE® 250mg/5mL suspension injectable	150 à 250mg / mois en IM profonde
Diénogest	VISANNE® ⁸ 2mg comprimé	1 / jour en continu
Dydrogestérone	DUPHASTON® 10mg comprimé	3 / jour en discontinu (du 5 au 25 ^{ème} jour du cycle) ou 3 / jour en continu
Médrogestone	COLPRONE® 5mg comprimé	1 à 3 / jour en discontinu (du 5 au 25 ^{ème} jour du cycle) ou 1 à 3 / jour en continu
Utilisation hors AMM		
Acétate de cyprotérone	ANDROCUR® 50mg comprimé sécable + Génériques	
Acétate de nomégestrol	LUTENYL® 5mg comprimé sécable + Génériques	
Promégestone	SURGESTONE® 0,5mg comprimé	
Stérilet au lévonorgestrel	MIRENA® 52mg dispositif intra-utérin Se garde 5ans au maximum.	
Implant à l'étonogestrel	NEXPLANON® 68mg implant Se garde 3ans au maximum.	
Désogestrel	CERAZETTE® 0,075mg comprimé pelliculé et génériques.	

Figure 27 : Progestatifs utilisés dans l'endométriose [7] [13] [82]

⁸ Visanne® non pris en charge en novembre 2013.

2.2.2.3. Mode d'action et utilisation dans l'endométriose

[13] [34] [38] [80] [83]

En France, les praticiens utilisent dans l'endométriose des progestatifs peu étudiés au niveau international dans cette indication, mais bien tolérés et dénués d'effets androgéniques, différents des progestatifs largement étudiés et utilisés de par le monde comme l'acétate de médroxyprogestérone par voie orale.

Les modalités du traitement par **progestatifs à dose antigonadotrope**⁹ sont **calquées sur l'imprégnation hormonale de la grossesse** : les glandes endométriales deviennent épaisses et inactives, leur nombre diminue puis il se constitue une atrophie ; le stroma se décidualise et devient le siège d'une nécrose. Ces modifications résultent de l'action directe des progestatifs sur la muqueuse utérine et de leur blocage hypophysaire. Ces effets antiestrogéniques directs se cumulent à ceux antigonadotropes quand leur administration est continue, ou d'au moins 20 jours par cycle. Un effet anti-inflammatoire a aussi été décrit via une action sur les MMP.

Il faut bien différencier :

- La contraception progestative qui nécessite et recherche seulement une anovulation.
- Les exigences du traitement de l'endométriose qui visent une hypoestrogénie franche et une aménorrhée dans la plupart des cas.

Les progestatifs les plus antigonadotropes sont ceux des groupes prégnane et norprégnane, la drospirénone, les dérivés de la testostérone et dans une moindre mesure la dydrogestérone. Pour obtenir cet effet pharmacologique et le blocage de l'ovulation, il faut les utiliser plus de 20 jours par cycle avec une fenêtre thérapeutique inférieure à 8 jours, ou en continu (supprimant les menstruations).

Une méta-analyse Cochrane de 2012 [65] [84] rassemble les données d'efficacité des hormonothérapies dans l'endométriose douloureuse et conclue :

- L'acétate de médroxyprogestérone (à raison de 100mg par jour) est plus efficace qu'un placebo, mais ses effets indésirables sont importants.
- Les administrations de progestatifs retardés (injectables) ne sont pas plus efficaces que l'administration *per os* et exposent à plus d'effets indésirables.
- Aucune étude n'a montré de différence d'efficacité entre le danazol et les analogues de la GnRH ou l'acétate de médroxyprogestérone. Ils semblent tous efficaces dans les douleurs associées à une endométriose.
- Aucun intérêt de ces hormonothérapies n'a été démontré dans l'infertilité liée à une endométriose.

⁹ Effet antigonadotrope : effet inhibant la sécrétion de FSH et LH, ce qui entraîne la mise au repos des ovaires (chez la femme la sécrétion d'estradiol et de progestérone chute avec arrêt de l'ovulation).

Au final il conviendra de **choisir les progestatifs les plus antigonadotropes en évitant les molécules androgéniques** dont les effets néfastes sont les suivants : métrorragies, prise de poids, rétention hydro-sodée, acné, tension mammaire

A noter qu'une « résistance à la progestérone » (*cf. supra*) pourrait expliquer l'inefficacité de ces traitements chez certaines patientes.

2.2.2.4. Effets indésirables majeurs et contre-indications

[52] [72]

En France, les praticiens disposent de progestatifs sans conséquences métaboliques importantes car non androgéniques. Les principaux **effets indésirables** à prendre en considération sont une prise de poids, des céphalées, une gêne mammaire, des humeurs dépressives, une acné, des *spottings*¹⁰ voire des métrorragies.

Les **contre-indications** des progestatifs sont :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ;
- Tumeurs malignes hormonodépendantes connues ou suspectées ;
- Saignement vaginal d'origine inconnue ;
- Accidents thromboemboliques en évolution ;
- Altérations graves de la fonction hépatique ;
- Hémorragies génitales non diagnostiquées ;
- Affection artérielle et cardiovasculaire, actuelle ou antérieure (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) ;
- Diabète sucré avec atteinte vasculaire.

Pour note, la dydrogestérone (DUPHASTON®) est seulement contre-indiquée dans les trois premières situations évoquées ci-dessus. Cette molécule n'a pas d'effet androgénique et estrogénique. Elle n'exerce qu'un effet lutéomimétique au niveau de l'endomètre, et son activité antigonadotrope n'est pas très puissante. L'AFSSaPS conclut même qu'il vaut mieux éviter la dydrogestérone dans l'indication « endométriose » de par un manque d'efficacité dans cette indication [13].

¹⁰ *Spottings* : petits saignements en dehors des règles.

Progestatifs et endométriose

- ✗ **Efficaces quand ils sont prescrits en antigonadotropes.**
- ✗ **Coût faible.**
- ✗ **Prescrits au long court si molécules androgéniques évitées.**
- ✗ **Peu d'effets secondaires si prégnanes ou nor-prégnanes.**

Figure 28 : Progestatifs et endométriose [34]

2.2.3. Estroprogestatifs contraceptifs

2.2.3.1. Molécules disponibles dans l'endométriose

[85]

Les contraceptifs oraux combinés sont divisés en **quatre générations** selon le progestatif qu'ils contiennent. Il est préférable de parler de classes puisque toutes ces pilules ont une efficacité comparable, la dernière génération n'étant pas plus efficace que la première et vice-versa. Leurs indices de Pearl¹¹ sont tous du même ordre.

- ✓ 1^{ère} génération : noréthistérone + ethinylestradiol.
- ✓ 2^{ème} génération : lévonorgestrel ou norgestrel + ethinylestradiol.
- ✓ 3^{ème} génération : désogestrel ou gestodène ou norgestimate + ethinylestradiol.
- ✓ 4^{ème} génération : drospirénone ou chlormadinone ou diénogest ou nomégestrol + ethinylestradiol ou valérate d'estradiol ou estradiol.

Les associations estroprogestatives sont aussi représentées par :

- NUVARING®, anneau vaginal, qui contient ethinylestradiol et étonogestrel ;
- EVRA®, dispositif transdermique, qui contient ethinylestradiol et norelgestromine.

¹¹ *Indice de Pearl : nombre de grossesses pour cent femmes, après douze mois d'utilisation d'une méthode contraceptive, de façon optimale (ce qui n'est pas forcément le cas en pratique).*

2.2.3.2. Mode d'action et utilisation dans l'endométriose

[34] [65] [71]

Les associations estroprogestatives utilisées par les praticiens dans l'endométriose modifient le cycle menstruel en supprimant l'ovulation, ce qui rend l'endomètre atrophique au bout de quelques mois. On peut donc assister à un pseudo-échec de cette thérapie, dans les premiers mois de traitement, puisque l'endomètre ne sera pas complètement atrophié, les lésions endométriosiques non plus.

Elles sont prescrites **hors AMM, en continu** (sans menstruations) **ou de manière cyclique**. Ces associations sont parfois données après des cures d'agonistes de la GnRH, car elles ralentissent l'évolution de la pathologie. Il n'y a aucun intérêt à les prescrire dans une infertilité liée à l'endométriose.

Une méta-analyse de la Cochrane [86] conclue que les agonistes de la GnRH sont aussi efficaces que les associations estroprogestatives dans les douleurs liées à l'endométriose. Rien ne différencie une utilisation continue ou cyclique, tout comme une association plus qu'une autre.

2.2.3.3. Effets indésirables majeurs et contre-indications

[34] [72] [85]

L'utilisation des associations estroprogestatives dans l'endométriose a tout de même des limites : les effets indésirables, leurs limites d'utilisation après 35 ans et leurs contre-indications.

Les principaux **effets non désirés** des contraceptifs estroprogestatifs sont : des modifications du poids, une nervosité, une somnolence, des vertiges, une dysopie¹², des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, une acné, des vaginites, des douleurs mammaires, une hypertrophie mammaire, une modification de l'humeur et de la libido.

Leurs **contre-indications** sont bien connues des thérapeutes : elles concernent principalement des pathologies cardio-vasculaires, cancéreuses et hépatiques. Ces contre-indications sont listées ci-dessous :

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients ;
- Thrombose veineuse ou antécédent de thrombose veineuse ;
- Thrombose artérielle ou antécédent de thrombose artérielle ;
- Accident vasculaire cérébral (AVC) ou antécédent d'AVC ;
- Présence d'un facteur de risque sévère ou de plusieurs facteurs de risque de thrombose veineuse ou artérielle comme un diabète avec complications vasculaires, une hypertension artérielle sévère, une dyslipoprotéinémie sévère ;

¹² Dysopie : affaiblissement de la vue.

- Prédisposition héréditaire ou acquise aux thromboses veineuses ou artérielles ;
- Pancréatite (ou antécédent) associée à une hypertriglycéridémie sévère ;
- Affections hépatiques ou antécédents d'affections hépatiques sévères ;
- Tumeurs malignes hormonodépendantes connues ou suspectées ;
- Saignement vaginal non diagnostiqué ;
- Aménorrhée non diagnostiquée.

A côté de ces contre-indications absolues il en existe des relatives : les risques thromboemboliques augmentent avec l'âge (dès 35 ans), la consommation de tabac, une dyslipoprotéïnémie, une hypertension artérielle, certaines migraines ou encore les valvulopathies. Autant de facteurs de risque qui feront utiliser ces médicaments avec une prudence certaine.

Estroprogestatifs contraceptifs et endométriose

- × **Efficaces dans les formes d'endométrioses légères.**
- × **Coût faible.**
- × **Effet contraceptif.**
- × **Utilisation limitée après 35-40 ans.**

Figure 29 : Estroprogestatifs et endométriose [34]

2.2.4. Danazol

La place du danazol (DANATROL® 200mg gélule) dans la prise en charge de l'endométriose est aujourd'hui plus que réduite, alors que ce fut le premier traitement à être employé dans cette pathologie [34]. En effet, bien que son efficacité soit similaire à celle des agonistes GnRH, ses effets indésirables sont tels que certains pays ont effectué un retrait de sa commercialisation [65].

2.2.4.1. Mode d'action et utilisation dans l'endométriose

[34] [72] [87]

Le danazol est un **puissant antigonadotrope** qui a aussi une activité androgénique et anabolisante modérée. Il n'a pas de propriétés estroprogestatives. L'activité ovarienne est freinée, l'ovulation est supprimée et l'endomètre s'atrophie dans un climat hypoestrogénique.

La posologie est en général de 2 à 4 gélules par jour en 2 ou 3 prises, cette posologie pouvant être modulée secondairement afin d'atteindre le seuil minimal efficace de danazol. Une durée de traitement en continu est normalement de 3 à 6 mois. Il est recommandé de débiter le traitement au cours du 1^{er} ou du 2^{ème} jour du cycle menstruel.

En 2007, la Cochrane a évalué son efficacité comme bonne dans les douleurs liées à une endométriose, mais indique en parallèle que son **utilisation** est **limitée** dans cette indication, du fait de ses effets indésirables androgéniques puissants. Le danazol n'est d'ailleurs pas indiqué en pré ou post-chirurgie de l'endométriose, ni même dans l'infertilité liée à cette pathologie.

2.2.4.2. Effets indésirables majeurs et contre-indications

[34] [72]

Les **effets secondaires androgéniques** du danazol sont plus qu'indésirables et en limitent considérablement son observance : bouffées de chaleurs, acné, peau grasse, prise de poids, rétention hydrosodée, myalgies, modifications néfastes du bilan lipidique, augmentation de la résistance à l'insuline, diminution du volume des seins, hirsutisme, raucité irréversible de la voix, métrorragies, risques thrombotiques veineux et artériels ou encore troubles de l'humeur.

Ses **contre-indications** sont les suivantes :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ;
- Thrombose évolutive ou antécédents de maladie thromboembolique ;
- Porphyrie ;
- Insuffisance hépatique, hépatite chronique ou récente ;
- Insuffisance rénale ou cardiaque sévère ;
- Tumeur androgéno-dépendante ;
- Hémorragie génitale pathologique d'étiologie non précisée ;
- Grossesse (dès 8 semaines d'aménorrhée) et allaitement.

Danazol et endométriose

- ✗ **Efficacité réelle dans l'endométriose.**
- ✗ **Utilisation très limitée du fait d'effets indésirables androgéniques puissants.**

Figure 30 : Danazol et endométriose

2.2.5. Agonistes de la GnRH

Les agonistes de la GnRH sont des peptides analogues à la GnRH, dont seuls quelques acides aminés les différencient. Les molécules issues de cette classe vont réaliser, chez les femmes endométriosiques, une **ménopause artificielle** au bout d'une quinzaine de jours après leur première injection. Elles inhibent l'axe hypothalamus-hypophyse-gonades sans les effets métaboliques du danazol ou de certains progestatifs [38]. Deux molécules sont disponibles sous formes injectables et une autre sous forme d'une solution pour pulvérisation nasale.

2.2.5.1. Molécules disponibles dans l'endométriose

DCI	Noms commerciaux	Posologie dans l'endométriose
Leuproréline	ENANTONE LP® 3,75mg microsphères / solution ; poudre pour usage parentéral IM/SC	1 injection sous-cutanée ou intramusculaire toutes les 4 semaines. Cure de 6 mois maximum. Renouvelable exceptionnellement 1 fois à condition d'associer une hormonothérapie de substitution (« <i>add-back therapy</i> ») à partir du 3 ^{ème} mois ¹³ .
	ENANTONE LP® 11,25mg microsphères / solution ; poudre pour usage parentéral IM/SC	1 injection sous-cutanée ou intramusculaire tous les 3 mois. Cure de 6 mois maximum. Renouvelable exceptionnellement 1 fois à condition d'associer une hormonothérapie de substitution (« <i>add-back therapy</i> ») à partir du 3 ^{ème} mois ¹² .

¹³ *Add-back therapy* sous ENANTONE®. « Le schéma thérapeutique validé est une association avec du valérate d'estradiol micronisé 2mg (PROGYNOVA® comprimé) par jour administré par voie orale et de la promégestone 0,5mg (SURGESTONE® comprimé) par jour administrée par voie orale. »

DCI	Noms commerciaux	Posologie dans l'endométriose
Nafaréline	SYNAREL® 0,2mg/dose solution pour pulvérisation nasale	400 µg par jour en 2 prises à raison d'une pulvérisation dans une narine le matin et une deuxième dans l'autre narine le soir. Cure de 6 mois maximum. Non renouvelable.
	DECAPEPTYL LP® 3mg poudre / solvant pour suspension injectable IM	1 injection intramusculaire toutes les 4 semaines Cure de 6 mois maximum. Non renouvelable.
Triptoréline	DECAPEPTYL LP® 11,25mg poudre / solvant pour suspension injectable IM	1 injection intramusculaire tous les 3 mois Cure de 6 mois maximum. Non renouvelable.
	GONAPEPTYL LP® 3,75mg poudre / solvant pour suspension injectable en seringue préremplie	1 injection en sous-cutanée ou en intramusculaire toutes les 4 semaines. Cure de 6 mois maximum. Non renouvelable.

Figure 31 : Agonistes de la GnRH ayant une AMM dans l'endométriose [72]

2.2.5.2. Mode d'action et utilisation dans l'endométriose

[13] [34] [65] [71] [88] [89]

Lors d'un traitement chronique par un agoniste de la GnRH, on observe **deux temps pharmacologiques successifs** :

- ✓ Une phase initiale de stimulation (**effet « flare-up »**) avec une augmentation des taux plasmatiques de LH supérieure à l'élévation de FSH. La sécrétion des stéroïdes sexuels est stimulée. Elle dure en moyenne 15 à 20 jours.
- ✓ Secondairement, on assiste à un effondrement des taux de LH. Les taux de FSH diminuent puis ré-augmentent aux valeurs initiales. Les stéroïdes sexuels diminuent, ce qui réalise une véritable « **castration chimique** ».

Ce phénomène appelé « **désensibilisation de la réponse des cellules gonadotropes à la GnRH** » est à la base de l'utilisation thérapeutique des agonistes de la GnRH. Le mécanisme précis de cette désensibilisation n'est pas clair. Ce blocage de l'axe hypophysogonadique est bien sûr réversible après l'arrêt du traitement.

Les applications cliniques des agonistes de la GnRH concernent de nombreuses pathologies dépendant des stéroïdes sexuels tantôt chez la femme, tantôt chez l'homme : endométriose, adénomyose, fibromes, contraception, stimulation de l'ovulation, cancers hormonodépendants (comme celui de la prostate hormonodépendant localement avancé ou métastatique), pubertés précoces et dystrophies ovariennes.

L'utilisation de ces molécules dans l'endométriose se fait plutôt en **deuxième intention**, du fait de leur coût élevé et du risque d'ostéoporose qu'elles entraînent. Elles sont indiquées dans les stades I à IV d'endométriose selon la classification r-AFS, mais surtout dans les endométrioses fortement algiques ou récidivantes avant d'envisager une opération. On peut également les proposer quand les traitements hormonaux évoqués précédemment ont été mal tolérés. Leur efficacité dans les douleurs liées à l'endométriose n'est plus à démontrer. Elle est similaire à celle des autres traitements décrits ci-dessus : danazol, associations estroprogestatives et progestatifs antigonadotropes. Il n'est pas noté de différence d'efficacité entre les trois molécules disponibles.

Il n'est pas recommandé d'utiliser les agonistes de la GnRH en pré et post-opératoire, et de la même façon leur intérêt est nul dans l'infertilité. En effet, la fertilité n'augmente pas après la ménopause : mettre des femmes en ménopause artificielle n'améliore donc pas leur fertilité.

Le traitement par agonistes de la GnRH doit être débuté dans les 5 premiers jours du cycle. La durée de traitement est au maximum de 6 mois (renouvelable une fois pour la leuproréline), en raison du risque d'ostéoporose (due à un climat hypoestrogénique pseudo-ménopausique). On ne retrouve pas un risque similaire avec les autres traitements de l'endométriose. Une partie de la perte osseuse semble réversible à l'arrêt du traitement. Certaines études ont montré une perte d'environ 15% de la densité minérale osseuse après une cure de six mois, avec une récupération incomplète après arrêt de la thérapeutique.

2.2.5.3. Effets indésirables majeurs et contre-indications

[13] [34] [89]

Les agonistes de la GnRH n'ont pas d'effets secondaires androgéniques, ni sur le métabolisme lipidique, ni sur les enzymes hépatiques. Leur principal effet indésirable est en rapport avec la carence estrogénique qu'ils induisent (**ostéoporose** notamment) : ces effets peuvent être évités par une hormonothérapie de substitution si nécessaire. C'est ce que l'on nomme « **add-back therapy** ». Un schéma possible est décrit pour l'ENANTONE® ci-avant. Cette hormonothérapie de substitution est surtout estroprogestative, comme celle indiquée dans les THS (traitement hormonal substitutif) de la ménopause. Rien ne différencie une cure d'agonistes de la GnRH avec ou sans *add-back therapy* sur l'efficacité concernant leur indication. Ces hormones apportées en plus ne semblent pas avoir d'effet néfaste sur l'évolution de la maladie endométriosique.

Les plus fréquents des **effets indésirables prévisibles** sont les bouffées vasomotrices (75 à 100 % des patientes). Par ailleurs, des saignements vaginaux, des sueurs, une sécheresse vaginale et/ou une dyspareunie, une asthénie, une diminution du volume mammaire, une diminution de la libido, des céphalées et des troubles de l'humeur sont à prévoir chez plus de 10 % de ces femmes. Durant la première phase du traitement, des effets secondaires sont à attendre chez certaines patientes à cause de l'effet « *flare-up* » pendant quelques jours : aggravation transitoire des symptômes (douleurs pelviennes et dysménorrhées principalement) et/ou métrorragies.

Les **contre-indications** des agonistes de la GnRH sont les suivantes :

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients ;
- Grossesse ou allaitement ;
- Hémorragie génitale de cause non déterminée.

On peut noter que ces contre-indications sont moindres que celles des autres traitements décrits dans les paragraphes précédents.

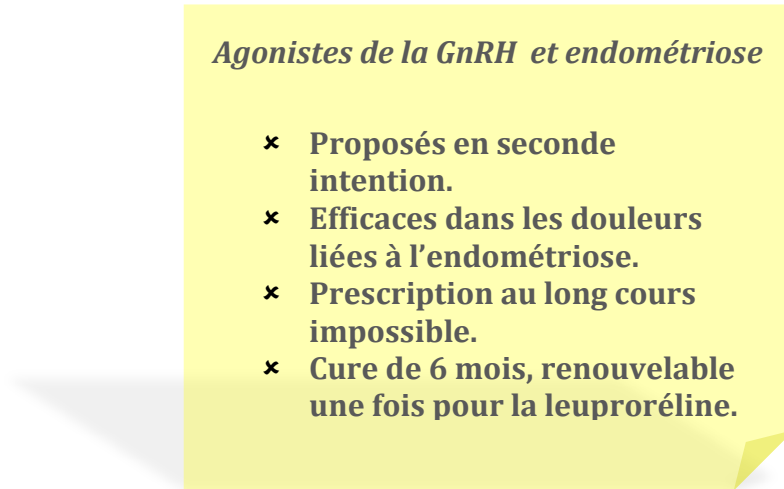


Figure 32 : Agonistes de la GnRH et endométriose [34]

Les médicaments prescrits dans l'endométriose ont des limites nettes : ils ne permettent pas de guérir la patiente mais atténuent seulement, et parfois en partie, ses symptômes ; ils n'ont que très peu d'intérêt dans la prise en charge de la fertilité liée à l'endométriose ; ils sont inefficaces sur la fibrose (donc sur les lésions évoluées d'endométriose qui constituent l'évolution naturelle majoritaire). De plus, pendant un traitement par progestatif, l'endomètre eutopique ne disparaît pas, alors pourquoi les lésions ectopiques pathologiques disparaîtraient-elles ? Les traitements proposés n'ont qu'un effet suspensif et non curatif.

Un second volet de la prise en charge de l'endométriose n'est cependant pas encore pris en compte, c'est celui chirurgical qui est développé ci-après.

2.3. La prise en charge chirurgicale

A côté de l'arsenal médicamenteux, une place importante est faite à la chirurgie dans la prise en charge globale de l'endométriose, que ce soit dans l'indication « douleurs » qu'« infertilité » ou encore « endométriome ». Nous détaillerons brièvement les grands principes de cette prise en charge qui ne fait pas intervenir le pharmacien d'officine mais qu'il se doit de connaître. Deux volets importants sont à appréhender : une chirurgie radicale et une autre conservatrice. Selon l'âge, l'existence d'un désir de grossesse et l'étendue des lésions, le chirurgien optera pour l'une ou l'autre de ces pratiques. Il faudra toujours avoir en mémoire qu'une exérèse des lésions est préférable à leur destruction, dans le seul but d'avoir des pièces à fournir à l'anatomopathologiste pour un diagnostic certain d'endométriose.

La prise en charge chirurgicale possède enfin, elle-aussi, des limites (risques de récurrences, risques liés à la chirurgie et à l'anesthésie, mais aussi non-traitement des lésions microscopiques) dont il faudra tenir compte [90]. La chirurgie de l'endométriose est souvent complexe et pas toujours efficace, ce qui fait poser la question de l'indication de ce geste dans l'endométriose avec acuité. D'un autre côté l'abstention chirurgicale peut comporter, elle-aussi, des complications. Il faut donc apprécier individuellement les bénéfices et les risques d'une intervention chirurgicale.

2.3.1. Chirurgie radicale

[20] [71]

C'est la seule thérapeutique qui soit réellement curative. Elle n'est cependant pas à envisager dans les situations les plus fréquentes car elle consiste en une hystérectomie¹⁴ et/ou une salpingo-ovariectomie¹⁵, associée à une exérèse de tous les foyers endométriosiques.

Cette chirurgie non conservatrice est à réserver aux cas d'endométrioses sévères rebelles à une précédente chirurgie conservatrice, ou encore chez une femme ne désirant plus de grossesse. Elle est à éviter à tout prix chez la jeune femme et l'adolescente.

2.3.2. Chirurgie conservatrice

[14] [21]

Par opposition aux techniques chirurgicales décrites ci-dessus, la chirurgie conservatrice de l'endométriose vise à restaurer un aspect fonctionnel à l'appareil génital interne de la patiente et à soulager ses douleurs.

¹⁴ Hystérectomie totale : ablation du corps et du col utérin. Hystérectomie subtotale : col utérin laissé en place.

¹⁵ Salpingo-ovariectomie : ablation des trompes de Fallope et des ovaires.

Ce traitement est réalisé dans la plupart des cas dans le même temps opératoire que la coelioscopie diagnostique. Il peut aussi être mené par laparotomie¹⁶, bien que le développement des techniques endoscopiques prenne une place majeure.

En cas de découverte au cours de la coelioscopie diagnostique de lésions endométriosiques, dont le traitement peropératoire présente des risques chirurgicaux, il peut être préférable de renoncer à celui-ci afin de compléter le bilan et d'envisager une prise en charge future dans des conditions optimales.

Il est de même possible d'envisager une découverte de telles lésions en cas de coelioscopie d'urgence (suspicion de salpingite, de torsions d'annexes...) : l'excision de ces lésions dans le même champ opératoire n'est pas recommandée. Il convient de rappeler ici qu'une patiente asymptomatique chez laquelle la présence d'une endométriose a été constatée de façon accessoire au cours d'une chirurgie ne nécessite aucune intervention, qu'elle soit médicamenteuse ou chirurgicale.

Les lésions sont détruites ou excisées. Les adhérences sont sectionnées (adhésiolyse) ce qui rend leur mobilité aux organes du petit bassin. Les kystes ovariens sont excisés ou traités au laser. Les lésions des organes adjacents doivent être excisées (vessie, intestins ou encore uretères).

2.3.3. Chirurgie de l'endométriose péritonéale superficielle

[14]

Les deux techniques coelioscopiques que sont la destruction (coagulation, vaporisation laser) ou l'exérèse des lésions sont efficaces dans le traitement de l'endométriose péritonéale superficielle.

2.3.4. Chirurgie des endométriomes

[14] [91]

La kystectomie intrapéritonéale est supérieure au drainage suivi de la destruction de la paroi du kyste par coagulation, et ceci pour les endométriomes d'au moins 3 cm de diamètre, quelle que soit l'indication du traitement du kyste (infertilité, douleurs ou masse annexielle). Cette méthode est donc à privilégier chaque fois qu'elle est techniquement possible.

Cette chirurgie doit être minutieuse afin de préserver le tissu ovarien sain, dans la perspective de permettre un désir de grossesse futur.

¹⁶ Laparotomie : voie d'abord chirurgicale consistant en l'ouverture de l'abdomen par incision.

2.3.5. Chirurgie des lésions profondes d'endométriose

[14] [21] [65]

Les lésions profondes endométriosiques doivent être prises en charge par des équipes expérimentées et multidisciplinaires. Il est recommandé de pratiquer une exérèse plutôt qu'une destruction des implants.

Les taux les plus forts de complications chirurgicales sont retrouvés dans la prise en charge de l'endométriose profonde de par sa complexité. Elles peuvent notamment compromettre la fertilité spontanée.

Des interventions chirurgicales additionnelles complexes peuvent être réalisées, comme la neurectomie présacrée qui permet de diminuer la symptomatologie douloureuse. Elle est préférable à l'ablation du nerf utérosacré.

2.3.6. Prévention des adhérences post-opératoires

[92]

Les adhérences sont des lésions qui font partie de la physiopathologie même de l'endométriose, elles peuvent expliquer en partie les douleurs et/ou une infertilité. La chirurgie de cette pathologie est elle-même pourvoyeuse d'adhérences liées au geste du praticien. Une pratique chirurgicale peut créer de telles lésions dues à la création d'une réaction inflammatoire accrue.

Des principes d'optimisation de la prestation opératoire permettent de réduire ce risque de former de nouvelles adhérences : choisir la coelioscopie plutôt que la laparotomie ; manipuler les tissus de manière atraumatique, éviter la présence de corps étrangers dans le péritoine ou encore réaliser une hémostase minutieuse. L'utilisation de certains produits barrières anti-adhérences dans la chirurgie de l'endométriose semble efficace dans la prévention de la reformation des adhérences pelviennes. Il en existe différents sous-types. Enfin, l'intérêt de traitements médicamenteux peropératoires pour induire une hypoestrogénie (apte à diminuer la formation d'adhérences) est toujours d'actualité.

2.3.7. Intérêt d'un traitement médical pré ou post-opératoire ?

[65] [93]

Les cures médicamenteuses pré ou post-opératoires sont expliquées par des notions simples. Une faible imprégnation estrogénique des tissus ectopiques endométriosiques permettrait théoriquement de diminuer la taille de ces implants, avant une intervention chirurgicale, mais aussi d'éviter les récives et la formation d'adhérences postopératoires.

Les recommandations de 2005 de l'AFSSaPS [13] préconisent une préparation de l'intervention chirurgicale pour « douleurs » par une cure de trois mois d'agonistes de la GnRH. L'AFSSaPS recommande de discuter d'une cure complémentaire de progestatifs à dose antigonadotrope devant chaque cas rencontré après intervention, dans le but d'augmenter l'intervalle libre sans douleur. Une seconde cure d'agonistes de la GnRH n'est pas à envisager. Aucun traitement hormonal n'est recommandé dans le cadre d'une chirurgie pour « infertilité ».

Les recommandations plus récentes (2013) de l'ESHRE [65] sont plus claires :

Dans la prise en charge chirurgicale des douleurs, des kystes ovariens et des lésions d'endométriose profondes :

- Il n'est pas recommandé de prescrire des traitements hormonaux en préopératoire pour augmenter les réussites chirurgicales. De même, les praticiens ne doivent pas prescrire ces mêmes traitements en postopératoire.
- Il convient de différencier ces traitements à court terme juste après l'acte chirurgical avec un traitement hormonal à long terme dans le but d'une prévention secondaire, qui lui est recommandé (*cf. infra*).

Dans la prise en charge d'une infertilité liée à l'endométriose : il n'est pas recommandé de prescrire des traitements hormonaux en pré et post-opératoire car ils retardent la survenue d'une grossesse.

Fin 2011, une revue systématique Cochrane [94] conclue : « il n'existe pas de preuve indiquant que la suppression hormonale, soit avant, soit après une intervention chirurgicale visant à traiter l'endométriose, soit associée à un bénéfice ».

2.3.8. Suivi des patientes

Il n'existe pas de consensus sur la surveillance de l'endométriose traitée [13]. Connaissant le risque de récurrence de l'endométriose, il conviendra néanmoins de suivre sur un long terme la patiente et d'envisager une prise en charge personnalisée, en fonction de sa symptomatologie et de son désir de grossesse. Un suivi régulier ainsi qu'un accompagnement améliorent la satisfaction des patientes [14].

Les examens non invasifs (échographie et IRM notamment) sont très utilisés pour faire le bilan d'endométrioses avérées ou suspectées à partir de données cliniques, mais ce sont aussi des examens de choix dans la surveillance de cette pathologie [95]. Interrogatoire et examen clinique doivent être associés à ces derniers dans le but de rechercher des récurrences et d'analyser l'observance et l'efficacité des traitements proposés à la patiente [96].

Au final le praticien accorde trois principaux objectifs au suivi d'une patiente endométriosique : apprécier l'efficacité, reconnaître l'échec du traitement et apprécier sa tolérance [96].

2.4. Protocoles de prise en charge (AFSSaPS 2005)

Une stratégie thérapeutique en fonction des stades de la maladie et de la symptomatologie est proposée, en 2005, par l'AFSSaPS [13] : celle-ci est détaillée par les organigrammes ci-après.

2.4.1. Les différentes prises en charge de l'endométriose selon l'AFSSaPS (2005)

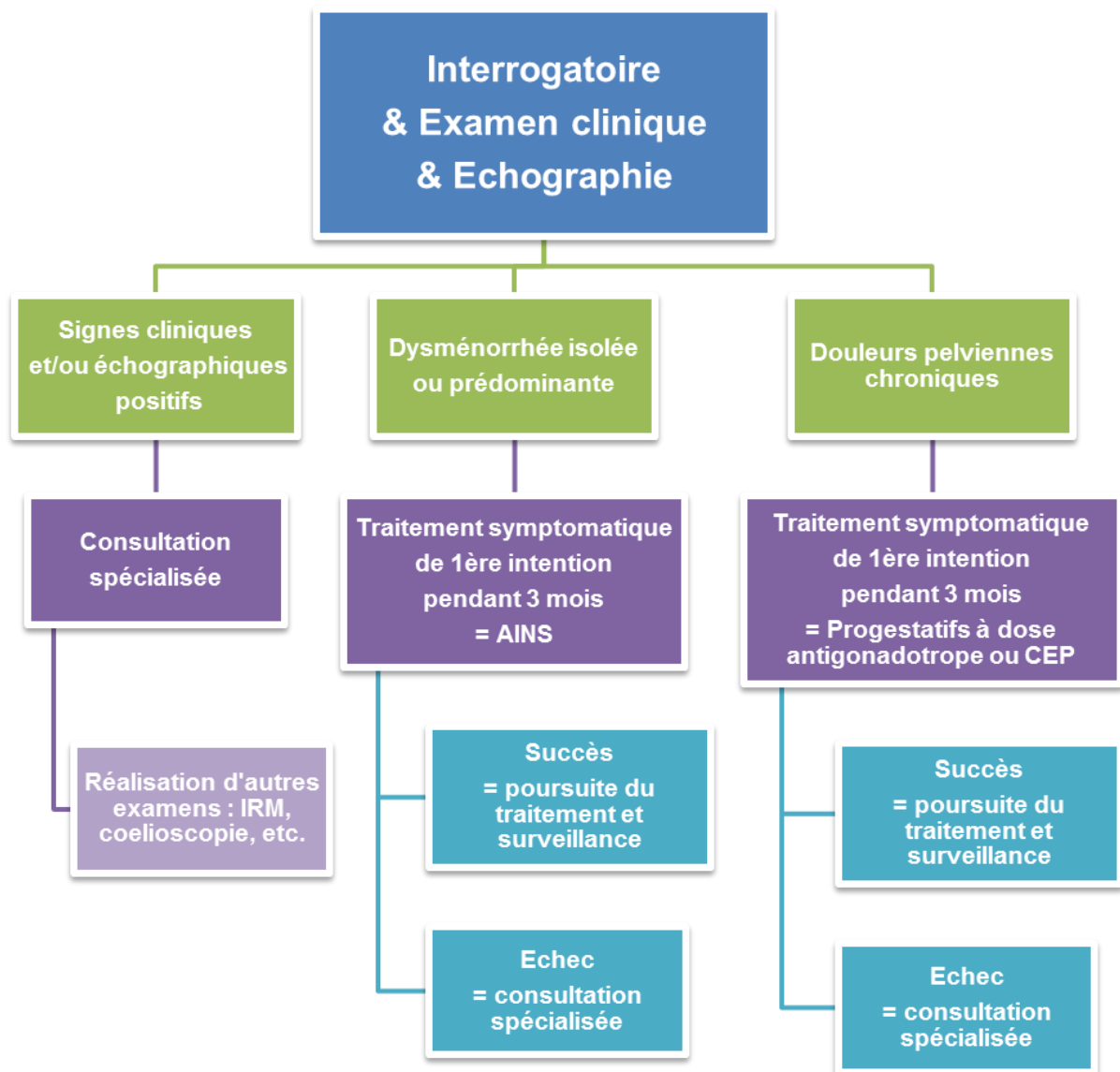


Figure 33 : Arbre décisionnel des principaux symptômes douloureux de l'endométriose rencontrés en soins primaires (hors infertilité) selon les recommandations de l'AFSSaPS 2005 [13]

CEP : contraception estroprogestative

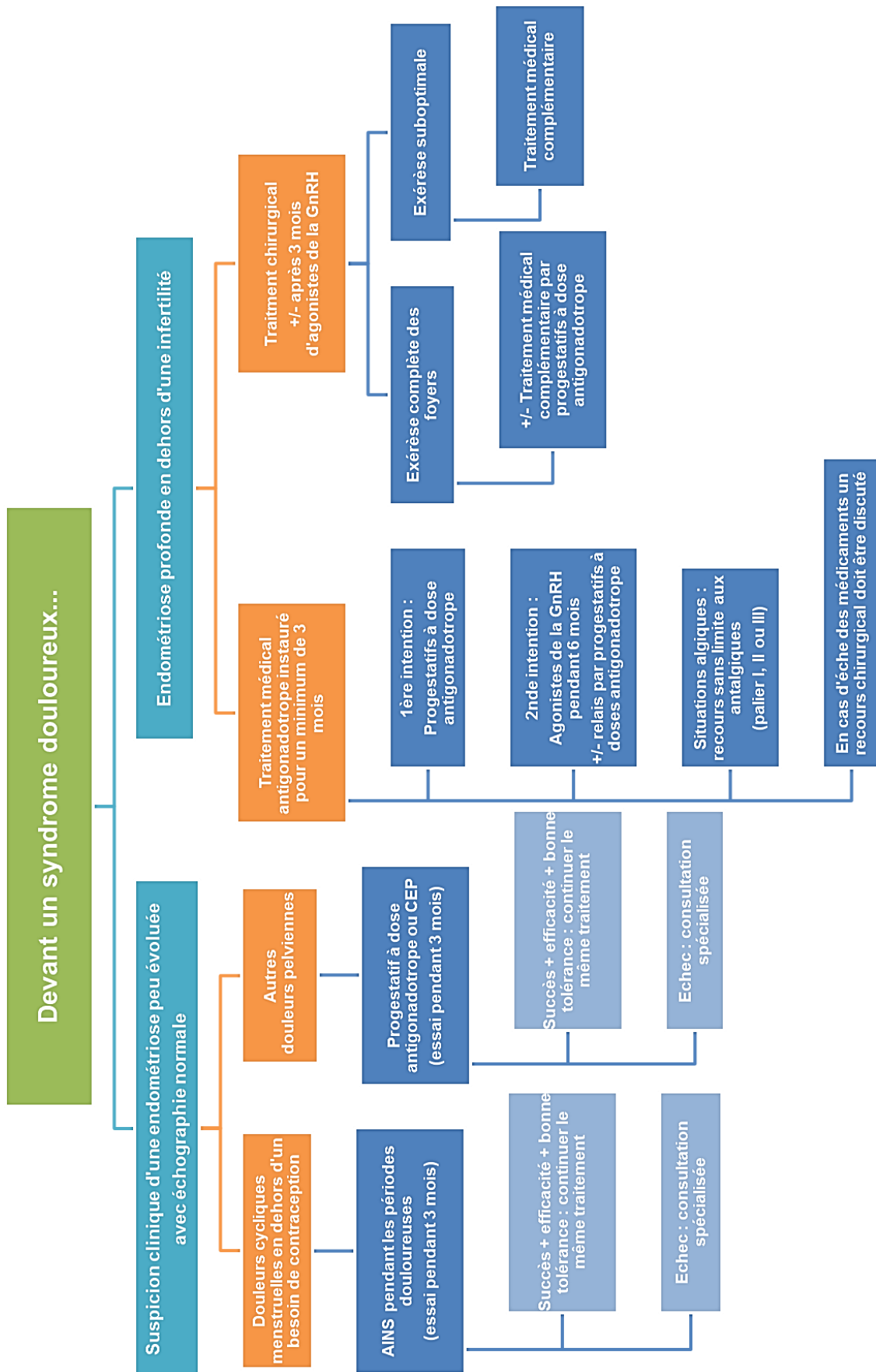


Figure 34 : Prise en charge de l'endométriose évoquée devant un syndrome douloureux selon les recommandations AFSSaPS 2005 [13]

CEP : contraception estroprogestative

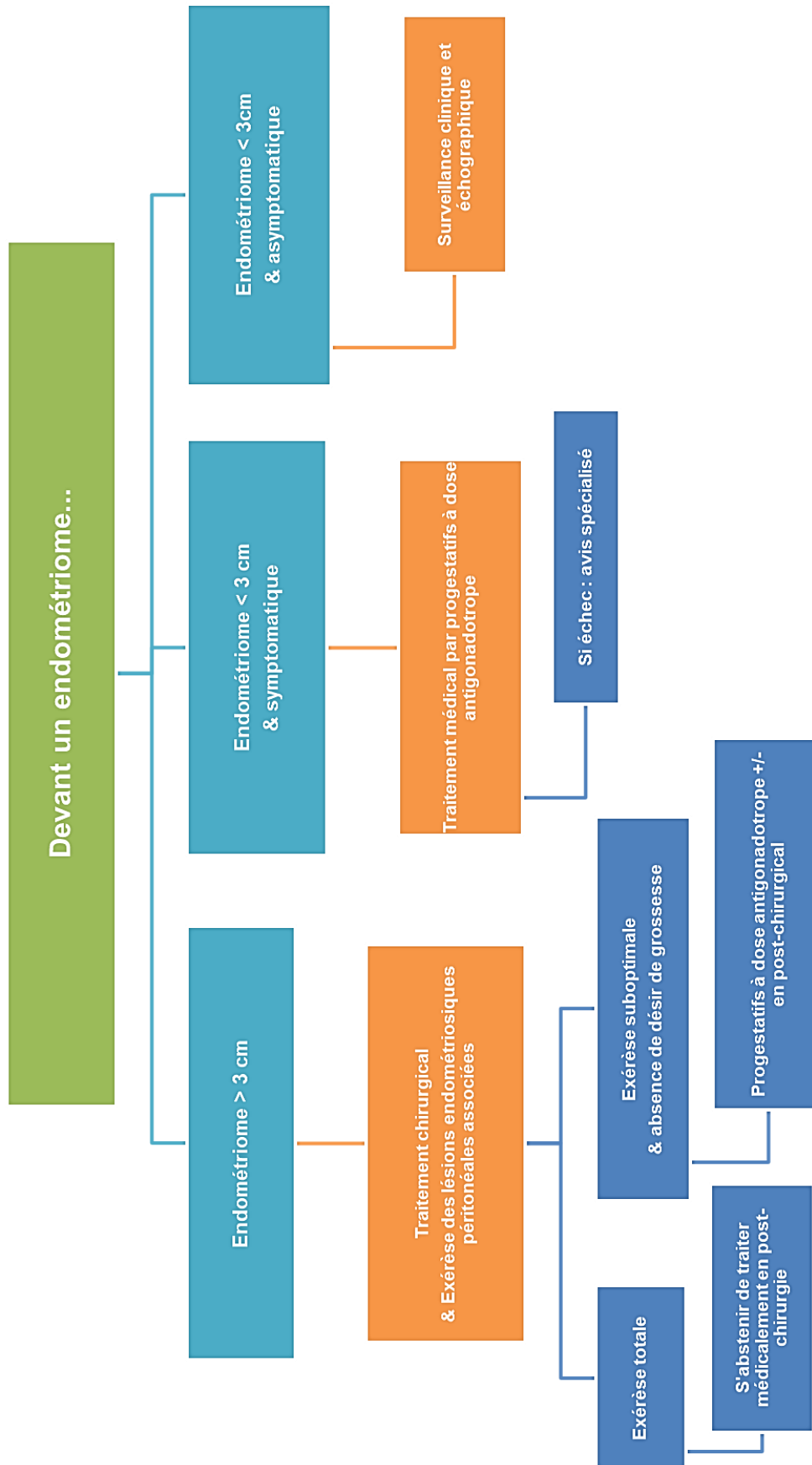


Figure 35 : Prise en charge de l'endométriose évoquée devant un endométriose selon les recommandations AFSSaPS 2005 [13]

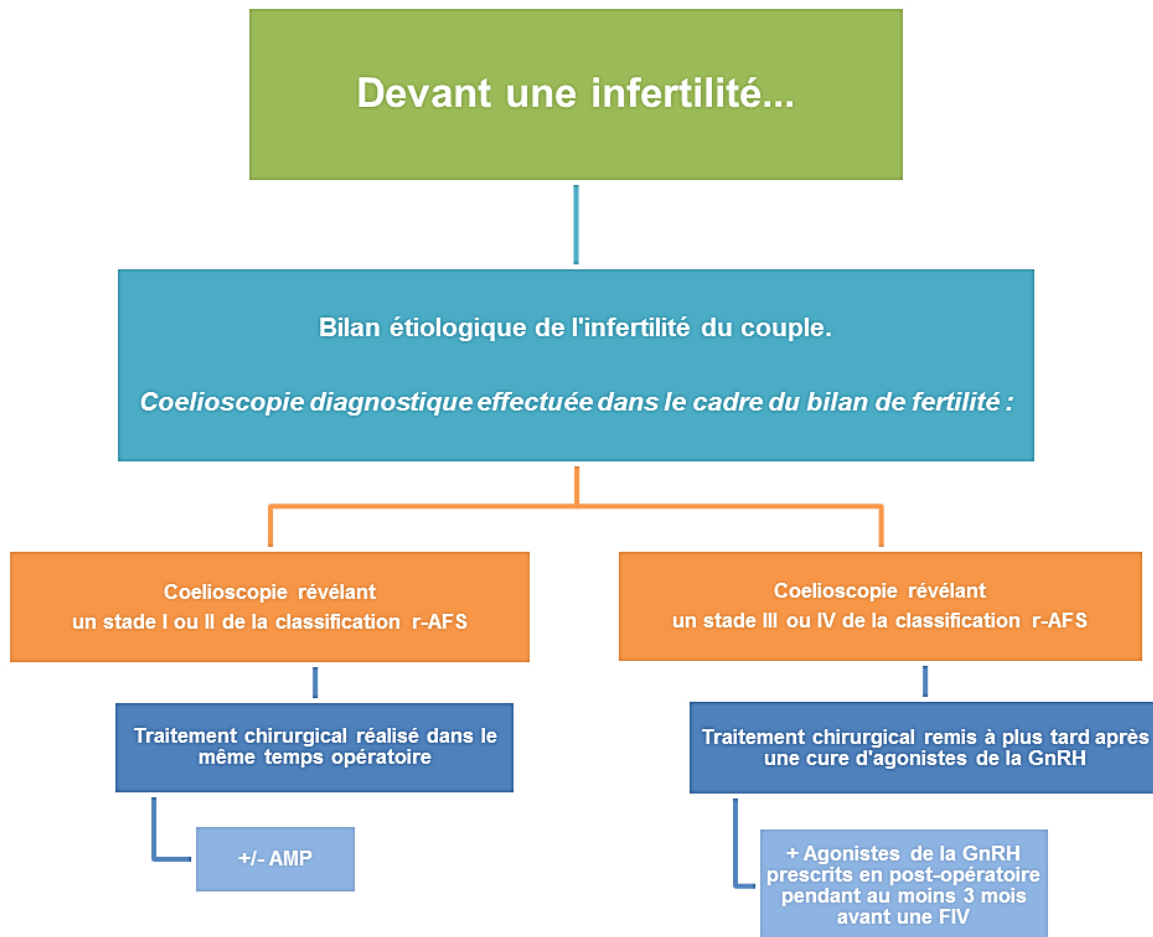


Figure 36 : Prise en charge de l'endométriose évoquée devant une infertilité selon les recommandations AFSSaPS 2005 [13]

AMP : Assistance Médicale à la Procréation

FIV : Fécondation In-Vitro

Note concernant la prise en charge de l'infertilité liée à l'endométriose [65] [97] :

Les patientes, chez qui un lien est suspecté entre infertilité et endométriose, peuvent être rapidement orientées dans des services de PMA (Procréation Médicale Assistée) dans certaines situations. Effectivement, une infertilité masculine associée et/ou une diminution de la réserve ovarienne (liée à l'âge de la patiente par exemple) et/ou un échec chirurgical sont des situations qui doivent amener plus rapidement une femme infertile dans ces centres de PMA.

Différentes techniques peuvent être proposées à ces couples en fonction d'un bilan initial de fertilité :

- × Insémination intra-utérine (IIU) seule ou après stimulation ovarienne contrôlée.
- × Fécondation in vitro (FIV) : stimulation ovarienne, déclenchement de l'ovulation, ponction d'ovocyte, recueil du sperme, fécondation puis transfert d'embryons.

- ✗ Injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI) : méthode identique à une FIV mais où l'étape de fécondation est différente. Ici, il y a injection directe d'un spermatozoïde dans le cytoplasme ovocytaire.

Les patientes atteintes d'endométriose (hors endométriose sévère) peuvent bénéficier des IUI si leurs trompes sont considérées comme saines, bien qu'en post-chirurgie immédiate, l'intérêt ne soit pas démontré. L'association stimulation de l'ovulation et IUI est préférable à l'IUI seule ou à la stimulation de l'ovulation seule dans la majorité des études. La FIV doit être proposée dans différents cas : fonctions tubaires compromises ; facteur d'infertilité masculine associé ; échec d'IUI avec stimulation ovarienne contrôlée, stade III ou IV d'endométriose.

2.4.2. Principaux changements ou apports définis par les recommandations ESHRE 2013 sur la prise en charge de l'endométriose

[65]

L'ESHRE apporte, début 2013, de nouvelles recommandations dans la prise en charge de l'endométriose, comportant des notions différentes ou évoluées de celles de l'AFSSaPS en 2005. Sont détaillés ci-après les apports majeurs :

Traitement des douleurs associées à une endométriose :

- ✗ Il est possible d'utiliser la gestrinone (antiprogéstérone, classe médicamenteuse non commercialisée en France) tout comme on utilise les progestatifs.
- ✗ Les dispositifs intra-utérins au lévonorgestrel sont une option à envisager dans l'indication « endométriose ».
- ✗ Une « *add-back therapy* » est recommandée en parallèle de toute cure par agoniste de la GnRH pour prévenir une déminéralisation osseuse et un surplus d'effets indésirables dû à l'hypoestrogénie brutale, sans ce que cela n'influe sur l'efficacité des agonistes de la GnRH.
- ✗ Des cures d'agonistes de la GnRH sont à éviter chez les adolescentes ou jeunes femmes avant qu'elles n'aient atteint leur densité minérale osseuse maximale.
- ✗ Des inhibiteurs de l'aromatase peuvent être prescrits en deuxième intention (après échec médicamenteux et/ou chirurgical) accompagnés de progestatifs, de contraceptifs estroprogestatifs ou d'analogues de la GnRH.
- ✗ Il ne faut pas pratiquer l'ablation du nerf utérosacré.
- ✗ Une neurectomie présacrée peut être envisagée par des praticiens experts car cette chirurgie est complexe.
- ✗ Pour prévenir la formation d'adhérences postopératoires il est possible d'utiliser des produits à base de cellulose oxydée, mais pas ceux à base d'icodextrine.

- * Aucun intérêt ne permet d'envisager l'utilisation de traitements hormonaux avant et après une intervention dans l'indication de syndrome douloureux endométriosique.
- * Un traitement hormonal à long terme est à prévoir après une intervention : c'est une prévention secondaire. Il peut être à base de contraceptifs estroprogestatifs, mais un dispositif intra-utérin au lévonorgestrel peut aussi être utilisé en alternative.
- * Il n'est pas particulièrement recommandé de suivre certaines règles hygiéno-diététiques, même si quelques femmes semblent améliorées par celles-ci, tant les études ne sont pas claires à ce sujet.

Traitement d'une infertilité associée à une endométriose :

- * Dans les stades I et II d'endométrioses : la chirurgie doit comporter une excision ou une ablation des lésions ainsi qu'une adhésiolyse pour améliorer la fertilité des patientes.
- * Dans les stades III et IV d'endométrioses : une cœliochirurgie est à envisager pour améliorer la fertilité des patientes, au lieu d'attendre une grossesse spontanée.
- * Il n'est pas particulièrement recommandé de suivre certaines règles hygiéno-diététiques, même si quelques femmes semblent améliorées par celles-ci, tant les études ne sont pas claires à ce sujet.

Ménopause induite chez les patientes endométriosiques :

- * Lors d'une pseudo-ménopause induite par des traitements hormonaux ou chirurgicaux, il est recommandé d'associer un couple estroprogestatif pour réduire les symptômes liés à la pseudo-ménopause, et ceci au moins jusqu'à l'âge naturel de la ménopause.

2.5. Nouvelles approches thérapeutiques

Des nouveautés thérapeutiques chirurgicales et médicamenteuses sont à l'essai dans l'endométriose, certaines ayant déjà plus montré d'efficacité que d'autres. La prise en charge de l'endométriose se fait sur le long terme d'où l'intérêt de développer des molécules et des techniques chirurgicales dont la tolérance est optimale. Le but est, par exemple, de faciliter l'observance des traitements au long cours. Des concepts de stratégie thérapeutique émergent aussi comme la volonté d'une prise en charge multidisciplinaire de l'endométriose, tenant en compte les aspects physiques, psychologiques et sociaux d'une telle pathologie chronique. La plupart de ces nouvelles approches sont développées dans les prochains paragraphes.

Si certaines des nouvelles thérapeutiques sont fondées sur un mécanisme pharmacologique déjà connu de blocage hormonal, d'autres s'inspirent de la physiopathologie même de

l'endométriose et ciblent leurs modes d'action sur les mécanismes immunitaires, inflammatoires ou encore de néo-vascularisation des implants ectopiques endométriosiques.

2.5.1. Inhibiteurs de l'aromatase

[72] [98] [99] [100] [101]

L'ESHRE préconise déjà l'utilisation des inhibiteurs de l'aromatase alors qu'en France aucune AMM n'existe concernant cette indication. Et pourtant, l'activité « aromatase » (permettant la formation des estrogènes à partir des androgènes) est fortement active dans les implants endométriosiques (*cf. supra*), ce qui laisse à penser que ces inhibiteurs de l'aromatase puissent effectivement être efficaces dans l'endométriose. Le but thérapeutique étant d'induire une hypoestrogénie. De telles molécules sont d'ailleurs déjà utilisées dans notre thérapeutique avec l'indication « cancer du sein hormonodépendant de la femme ménopausée ». On différencie :

- Les inhibiteurs irréversibles stéroïdiens : exemestane AROMASINE® 25mg comprimé enrobé.
- Les inhibiteurs réversibles non stéroïdiens : anastrozole ARIMIDEX® 1mg comprimé et létrozole FEMARA® 2,5mg comprimé pelliculé.

Quelques travaux ont étudié dans l'endométriose les inhibiteurs réversibles de l'aromatase – l'anastrozole et le létrozole – mieux tolérés en pratique que ceux de la première catégorie. Leur utilisation s'est surtout faite dans les stades sévères de la maladie. Il apparaît que les inhibiteurs de l'aromatase seuls ou associés à un progestatif, à un estroprogestatif ou à un analogue de la GnRH tendent à entraîner une plus importante diminution de la taille des lésions et une amélioration de la symptomatologie douloureuse que lorsque ces molécules ne sont pas utilisées en association. Ce traitement semble assez bien toléré même si les risques d'ostéoporose chimio-induite sont bien décrits.

Les « anti-aromatase » ouvrent donc une nouvelle perspective thérapeutique, bien qu'onéreuse, dans l'endométriose, seuls ou en association à un autre traitement hormonal. Il faut d'avantage d'études et de recul pour pouvoir les utiliser de façon plus importante.

2.5.2. SPRMs : les modulateurs sélectifs du récepteur à la progestérone

[99] [102] [103] [104]

Les modulateurs sélectifs du récepteur à la progestérone sont des molécules prometteuses en gynécologie. Ils appartiennent à la grande famille des modulateurs sélectifs des récepteurs stéroïdiens. Ces molécules interagissent avec les récepteurs des stéroïdes de façon agoniste et/ou antagoniste et ceci de manière différente en fonction des tissus (ces derniers possédant en effet différents sous-types de récepteurs des stéroïdes en fonction de leur localisation dans le corps). On différencie ainsi des modulateurs sélectifs du récepteur de l'estradiol, des androgènes

et de la progestérone. Ces derniers sont appelés SPRMs pour « modulateurs sélectifs du récepteur à la progestérone ».

Le chef de file des SPRMs est la mifépristone. Elle est notamment utilisée dans l'interruption de grossesse pour ses effets de ligand antagoniste des récepteurs utérins de la progestérone. L'activité de ces composés dépend de leur structure mais aussi de paramètres divers : type de tissu cible, dose et durée du traitement, et enfin présence ou absence de progestérone en parallèle de leur administration. Certains SPRMs sont en phase de développement clinique comme l'asoprisnil, dans l'indication « fibrome utérin », ou déjà commercialisés comme l'ulipristal dans la spécialité ELLAONE® 30mg comprimé (contraception d'urgence) et ESMYA® 5mg comprimé (fibromes utérins).

En réalité il existe de multiples applications cliniques potentielles des SPRMs :

- En administrations ponctuelles, ils pourraient être indiqués dans la régulation menstruelle, la contraception d'urgence, les protocoles de fécondation *in vitro* ou encore l'interruption médicale de grossesse et la mort fœtale (la mifépristone a déjà ces deux dernières indications).
- En administration prolongée, les SPRMs seraient utiles dans le traitement des fibromes, de l'endométriose, des cancers du sein hormonodépendants, mais encore en tant que contraceptifs.

Proellex® est un SPRM en stade II d'essai clinique dans l'endométriose.

Il a par ailleurs été décrit une résistance à la progestérone des îlots endométriosiques (*cf. supra*) du fait d'un manque de certains sous-types de récepteurs à la progestérone dans ces implants. Les SPRMs pourraient donc cibler tel ou tel sous-types de récepteurs dont la physiopathologie intéresse l'endométriose. Ils représentent donc une voie d'avenir.

2.5.3. SERMs : les modulateurs sélectifs du récepteur aux estrogènes

[72] [105] [106] [107]

Tout comme les SPRMs, il existe des SERMs (modulateurs sélectifs du récepteur aux estrogènes) focalisés eux sur les récepteurs des estrogènes. Ce qui les différencie des simples agonistes et antagonistes des récepteurs estrogéniques est leur capacité à agir différemment selon les tissus, étant parfois antagoniste sur un tissu et agoniste sur un autre. L'endométriose étant estrogénodépendante, leur mode d'action semble donc plus qu'intéressant. Les récepteurs des estrogènes, dont la distribution est anormale dans les tissus endométriosiques, apparaissent ainsi comme une cible à privilégier dans la prise en charge médicamenteuse de cette pathologie.

Une forte quantité d'estradiol est retrouvée à disposition des tissus ectopiques dans l'endométriose, à cause de plusieurs phénomènes physiopathologiques dont l'importante activité aromatasase. Les récepteurs bêta des estrogènes (ER β) sont jusqu'à cent fois plus présents dans l'endomètre ectopique que dans celui eutopique. Ceci s'expliquerait par un polymorphisme génétique. Il y a donc une surexpression pathologique de ce sous-type de récepteurs dans

l'endométriose. Or, la forte présence de ces derniers supprime l'expression des récepteurs alpha des estrogènes (ER α). Ce déséquilibre dans les proportions des sous-types de récepteurs des estrogènes dans les lésions endométriosiques entraînerait deux principales conséquences :

- Une suppression locale des récepteurs de la progestérone (ce qui expliquerait le mécanisme de résistance à la progestérone décrit précédemment).
- Une augmentation des taux de COX-2 (contribuant ainsi à augmenter les processus inflammatoires locaux).

Des molécules antagonistes des ER β localisés dans ces lésions constitueraient donc théoriquement une nouvelle thérapeutique dans l'endométriose. Le bazedoxifène est un SERM dont les modalités d'action sont étudiées dans cette indication : il a des effets estrogéniques antagonistes endométriaux sans contrer les effets estrogéniques dans le tissu osseux ou dans le système nerveux central. Son efficacité contre placebo est bonne dans les études animales, ce qui suggère une voie d'avenir pour ces molécules.

Les SERMs sont en réalité connus des praticiens puisqu'ils sont déjà utilisés en thérapeutique :

- Le raloxifène est ainsi présent dans les spécialités EVISTA® ou OPTRUMA® 60mg comprimé pelliculé. Il est indiqué dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées. Il agit comme un agoniste estrogénique sur l'os, partiellement sur le métabolisme du cholestérol (réduction du cholestérol total et du LDL-cholestérol), mais pas sur l'hypothalamus ou l'utérus ou le sein.
- Citons encore le tamoxifène NOLVADEX® 10 et 20mg comprimé indiqué dans les carcinomes mammaires hormonodépendants. Il est antiestrogène au niveau mammaire, mais possède un effet estrogénique sur plusieurs tissus tels l'endomètre et l'os et sur les lipides sanguins (diminution du LDL cholestérol).

Les modulateurs sélectifs des récepteurs stéroïdiens feront donc partie des molécules du futur dans le traitement de l'endométriose.

2.5.4. Antagonistes de la GnRH

[72] [108] [109]

Les antagonistes de la GnRH agissent au même niveau que les agonistes du même peptide hypothalamique, à la seule différence qu'ils bloquent immédiatement les récepteurs de la GnRH, sans mécanisme de désensibilisation (*cf. supra*). Aucun effet *flare-up* n'est donc décrit. Par conséquent, ils ont l'avantage théorique d'agir plus rapidement et plus efficacement que les agonistes et de permettre une amélioration plus rapide des symptômes.

Des molécules de cette classe sont disponibles dans notre thérapeutique actuelle mais avec des indications bien différentes de celle de l'endométriose :

- Le dégarélix (FIRMAGON® 80 et 120mg poudre et solvant pour solution injectable) est indiqué dans le cancer hormonodépendant et avancé de la prostate ;
- Le cétrorélix (CETROTIDE® 0,25 et 3mg poudre et solvant pour solution injectable) est utilisé pour prévenir l'ovulation prématurée dans les protocoles de stimulation ovarienne contrôlée, dans le cadre d'une assistance médicale de la procréation.

Des études ont déjà été réalisées avec ces antagonistes dans l'endométriose et ont montré des résultats intéressants. La préservation d'une production endogène d'estrogène pendant le traitement par antagonistes de la GnRH n'aurait pas d'influence sur la régression de la maladie, mais aurait le bénéfice de diminuer les effets secondaires sans nécessiter d'*add-back therapy*. Leur coût d'utilisation reste cependant élevé.

L'élagolix a passé la phase II des essais cliniques dernièrement : son profil de sécurité a été évalué comme bon et son efficacité semble acceptable.

2.5.5. Sclérothérapie à l'éthanol des endométriomes

[110] [111] [112] [113]

Des techniques écho-guidées d'aspiration transvaginale suivies de sclérothérapie avec de l'éthanol 95% des kystes ovariens liés à l'endométriose ont été menées avec un franc succès. Il est par exemple décrit une technique où 50% du liquide de ponction est remplacé par de l'éthanol pur, laissé 10 à 20 minutes en place.

Les résultats sont bons : très peu de récurrences se développent dans les mois qui suivent l'acte chirurgical, la réserve folliculaire ovarienne s'améliore ce qui permet d'envisager une grossesse dans de meilleures conditions et les douleurs pelviennes sont diminuées. Le taux de grossesse après intervention est bien meilleur que chez des femmes qui subissent une kystectomie.

Cette méthode s'avère donc être une alternative intéressante et sûre à la kystectomie (bien plus difficile à réaliser et parfois délétère).

2.5.6. Utilisation des anti-COX-2

[65] [114] [115]

Il a été montré une surexpression de cyclooxygénases (ou « COX ») de type 2 dans l'endométriose (*cf. supra*) ; ce phénomène induisant une surproduction de médiateurs de l'inflammation appelés prostaglandines au niveau des îlots ectopiques endométriosiques. Ceci laisse donc à penser que des inhibiteurs spécifiques de cette enzyme pourraient être utilisés dans cette pathologie.

Une étude a montré l'efficacité de ces anti-inflammatoires contre placebo, leur relative sûreté ainsi que leur faible coût d'utilisation dans l'indication « douleurs pelviennes associées à une endométriose ».

L'ESHRE conclue cependant sur le fait que bon nombre de ces molécules (appelées communément coxibs) ont été retirées du marché international à cause d'importants effets indésirables (cardio-vasculaires et digestifs) et qu'il est préférable de mettre de côté cette option thérapeutique. Il reste actuellement sur le marché Français deux coxibs : le célécoxib CELEBREX® (100 et 200mg gélules) et l'étoricoxib ARCOXIA® (30 et 60mg comprimé pelliculé) dont l'AMM précise, pour les deux molécules, une indication dans le traitement symptomatique de l'arthrose, mais aussi de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante pour le CELEBREX®.

2.5.7. Utilisations de gestrinone

[65] [116] [117] [118]

La gestrinone est une molécule dérivée de la 19-nortestostérone, comme certains des progestatifs déjà indiqués dans l'endométriose (*cf. supra*). Elle est classée dans les antiprogestatifs. Ses activités pharmacologiques sont variées : effets androgéniques, antiprogestatifs et antiestrogéniques. Elle agit au niveau des récepteurs des stéroïdes tant au niveau hypothalamique qu'au niveau hypophysaire, le résultat étant une diminution des taux de LH et FSH circulant. Dans certains cas, elle peut inhiber la croissance folliculaire et l'ovulation. La gestrinone agit aussi directement au niveau des implants ectopiques endométriosiques.

Les principaux effets indésirables rencontrés sont un gain de poids, une acné, une séborrhée, une raucité de la voix et un hirsutisme. La gestrinone est mieux tolérée que le danazol.

Cette molécule est, en réalité, déjà commercialisée avec l'indication « endométriose » dans certains pays. Les recommandations de l'ESHRE 2013 la place d'ailleurs dans la stratégie thérapeutique des douleurs pelviennes liées à l'endométriose au même rang que les associations estroprogestatives, les progestatifs seuls, le danazol ou les agonistes de la GnRH au long cours. Son efficacité est similaire à celle de ces autres molécules. Elle n'a pas encore d'AMM en France qu'elle qu'en soit son indication thérapeutique.

La spécialité DIMETRIOSE® 2,5mg gélule est par exemple commercialisée en Australie. La posologie est de 2 gélules par semaine au long cours puisque sa demi-vie plasmatique est importante (24 heures). Le schéma d'administration simple s'avère intéressant pour améliorer l'observance au long cours.

2.5.8. Applications vaginales et intra-utérines de danazol

[65] [119] [120] [121]

L'ESHRE cite dans ses recommandations de prise en charge de l'endométriose de 2013 l'intérêt que peuvent avoir des applications vaginales et intra-utérines de danazol, molécule décrite dans les paragraphes précédents. Le danazol *per os* n'est plus d'actualité dans cette indication du fait de sa tolérance médiocre. Il est cependant bien mieux toléré par voie vaginale et/ou intra-utérine.

Des études ont ainsi étudié l'efficacité d'administration vaginale ou intra-utérine de danazol avec des systèmes de diffusion décrits comme des anneaux vaginaux ou des dispositifs intra-utérins imprégnés de cette molécule. Les concentrations sériques de danazol sont bien moindres qu'en cas d'administration orale, ce qui explique des effets indésirables (surtout androgéniques) infimes. Le danazol agit donc directement sur les lésions endométriosiques et également sur celles de l'adénomyose en les atrophiant. Il semblerait que cette molécule agisse au niveau de l'aromatase, sur-concentrée dans ces tissus pathologiques. De plus, il n'inhiberait pas l'ovulation.

Les dysménorrhées, les dyspareunies profondes et les douleurs pelviennes sont diminuées de manière significative. Elles peuvent même devenir quasi-inexistantes après six mois de traitement.

Cette alternative thérapeutique ne semble donc pouvoir être ignorée dans la pratique thérapeutique de l'endométriose.

2.5.9. Inhibition de l'angiogenèse via l'endostatine

[99] [122] [123] [124]

Les implants ectopiques d'endomètre ont, entre autre, une particularité constitutionnelle : leur richesse vasculaire. L'angiogenèse est effectivement très développée dans ces tissus, d'où l'idée d'utiliser des inhibiteurs de ce mécanisme pour lutter contre la formation de ces implants et leur tendance à s'étendre, en inhibant la formation de nouveaux vaisseaux sanguins les alimentant.

Les inhibiteurs de l'angiogenèse sont des molécules bien connues aujourd'hui, dont fait partie l'endostatine. C'est une protéine naturelle, produite par une scission protéolytique des molécules de collagène de la lame basale tapissant l'endothélium des vaisseaux sanguins. Elle inhibe la croissance des vaisseaux sanguins.

Des études ont été faites sur des souris et montrent que des administrations d'endostatine empêchent le développement des lésions endométriosiques, sans être forcément efficaces sur les lésions déjà établies. En outre, l'endostatine ne semble pas avoir d'impact sur la fertilité des souris. Elle ne présenterait pas non plus d'effet tératogène.

Dernièrement, une nouvelle thérapeutique à partir de la notion d'endostatine a vu le jour. Il s'agit de thérapie génique¹⁷ à partir de gènes codant pour la formation d'endostatine particulière

¹⁷ *Thérapie génique : stratégie thérapeutique qui consiste à faire pénétrer des gènes dans des cellules spécifiques d'un individu pour traiter une pathologie. L'objectif est de remplacer ou compléter un allèle mutant par un autre fonctionnel.*

dans le but d'inhiber la formation de nouveaux vaisseaux sanguins dans les lésions ectopiques d'endométriose. Il s'agit en fait de restaurer l'expression normale du gène de l'endostatine.

2.5.10. Inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha ou anti-TNF α

[108] [125] [126] [127] [128]

L'endométriose est une maladie hormonodépendante dont la prise en charge classique va bloquer la fonction ovarienne ; mais elle est aussi marquée par des altérations de l'immunité. Ces lacunes font se développer des tissus ectopiques qui deviendront pathologiques sans que l'immunité de la patiente n'arrête le processus, d'où l'idée d'utiliser des modulateurs de l'immunité pour ajouter une arme à l'arsenal thérapeutique déjà disponible dans l'endométriose.

Le TNF α (ou facteur de nécrose tumorale alpha) est une cytokine impliquée dans l'inflammation et notamment dans les processus immunitaires défectueux liés à l'endométriose (*cf. supra*). Des molécules sont disponibles dans la Pharmacopée en tant qu'anti-TNF α , comme l'éta nercept ou encore l'infliximab qui sont indiqués dans la prise en charge de pathologies immunitaires comme la polyarthrite rhumatoïde. La pentoxifylline a aussi été décrite comme inhibant ce facteur inflammatoire, bien qu'elle soit surtout utilisée en tant que vasodilatateur périphérique.

Plusieurs études ont comparé l'efficacité de ces molécules contre un placebo, l'absence de traitement, mais aussi *versus* des prises en charge chirurgicales et médicamenteuses, dans l'indication « douleur pelvienne associée à l'endométriose ». Dans les modèles animaux (rat, babouin) les anti-TNF α semblent efficaces dans la réduction de la taille des foyers endométriosiques.

La Cochrane conclue cependant, en 2010 et en 2012, sur le fait qu'aucune preuve attestant de bénéfices cliniques des anti-TNF α n'a été trouvée pour les lésions d'endométriose, la dysménorrhée, la dyspareunie ou les douleurs pelviennes mais aussi l'hypofertilité. Il n'existe donc pas suffisamment de preuves permettant d'envisager la recommandation de ces molécules dans l'endométriose. D'autres études doivent donc être menées pour transposer ou non les bénéfices atteints dans les modèles animaux à l'espèce humaine.

2.5.11. Inhibiteurs des métalloprotéases matricielles

[108] [129] [130]

D'autres modulateurs de l'immunité dont les cibles sont différentes des molécules citées précédemment ont été étudiés dans l'endométriose. Les inhibiteurs des métalloprotéases matricielles (ou MMP) et leur intérêt dans l'endométriose font l'objet de publications.

Le rôle des MMP a été décrit principalement dans le processus d'invasion des tissus par les cellules endométriosiques pour former les îlots ectopiques (*cf. supra*). De nombreux inhibiteurs

des MMP sont rencontrés dans la littérature scientifique. Certains ont été étudiés dans l'endométriose :

- La doxycycline possède, en plus de ses propriétés antibiotiques incontestées, un pouvoir inhibant l'activité de certaines MMP. Dans un modèle animal (rat), il a été montré une régression de l'endométriose après utilisation de faibles doses de doxycycline.
- La curcumine est le pigment majoritaire du curcuma, plante herbacée de la famille des Zingibéracées utilisée en outre comme épice. Il a été montré que cette molécule polyphénolique retarde le développement de l'endométriose en inhibant l'activité de sous-types de MMP.

Une thérapeutique fondée sur l'inhibition de l'activité de ces protéases semble donc à envisager dans l'endométriose.

2.5.12. Inhibiteurs de la dopamine

[131] [132] [133]

Il a été montré, à partir d'un modèle animal (souris), que les inhibiteurs de la dopamine réduisent l'angiogenèse et la taille des lésions endométriosiques, ceci par interaction avec des sous-types de récepteurs de la dopamine présents dans l'endomètre ectopique et eutopique. Ces récepteurs sont retrouvés dans l'espèce humaine localisés aux mêmes tissus, d'où une utilisation rationnelle de ces molécules dans des études chez la femme atteinte d'endométriose.

Les inhibiteurs de la dopamine sont en réalité bien connus des praticiens puisqu'ils sont utilisés en tant qu'antiémétiques ou neuroleptiques dans la plupart des cas, leur indication résultant de leur capacité à franchir la barrière hémato-encéphalique pour agir soit au niveau des récepteurs cérébraux, soit au niveau périphérique.

Il a été montré récemment un polymorphisme au niveau du récepteur D2 de la dopamine. Les femmes atteintes d'endométriose possèderaient un sous-type défectueux de ce récepteur conduisant à un excès de prolactine dans leur sérum. Cette hormone pourrait en outre participer à l'angiogenèse des lésions ectopiques d'endomètre et au processus inflammatoire local.

La piste des antagonistes des récepteurs de la dopamine est donc à suivre avec des études futures, d'autant plus que leur profil d'effets indésirables à long terme apparaît meilleur que celui des agents hormonaux.

2.5.13. Metformine

[134] [135]

Des études ont suggéré récemment dans des modèles animaux une efficacité de la metformine dans la régression des implants endométriosiques. Cette molécule est déjà largement utilisée en thérapeutique mais dans une autre pathologie : le diabète non insulino-dépendant.

Son mécanisme d'action n'est pas encore bien décrit mais il semble qu'il repose sur une inhibition de l'activité angiogénique au niveau de ces lésions. Elle pourrait en outre agir sur les MMP et leurs inhibiteurs naturels que sont les TIMP (*cf. supra*). Enfin, il a été décrit une augmentation des activités de défense locale contre les radicaux libres aux niveaux de ces lésions : la metformine pourrait améliorer les taux de superoxyde dismutase, une enzyme endogène au pouvoir antioxydant.

2.5.14. Statines

[133] [138] [139]

Les statines sont utilisées très largement de par le monde pour leur effet hypolipidémiant (baisse du taux de cholestérol plasmatique notamment), réduisant ainsi les risques cardiovasculaires liés à une athérosclérose.

Il a été montré tout récemment que ces molécules empêchaient le développement de l'endométriose chez un modèle de souris. Les mécanismes de cette action ne sont pas encore tous détaillés mais il semblerait que les statines agissent sur l'activité des MMP, ou encore qu'elles aient le pouvoir d'induire l'apoptose des cellules endométriosiques.

2.5.15. Règles hygiéno-diététiques et autres pistes thérapeutiques

[65]

Comme pour toutes les pathologies, qu'elles soient aiguës ou chroniques, des règles hygiéno-diététiques sont décrites, avec plus ou moins de preuves à l'appui, dans le but d'améliorer la symptomatologie des patients. On trouve des conseils d'hygiène de vie dans l'endométriose, dont certains semblent plus rationnels que d'autres.

L'ESHRE émet des doutes quant à ces règles mais nuance ses propos en expliquant que des femmes semblent améliorées en suivant certaines d'entre elles. Les recommandations de 2013 de l'ESHRE décrivent plusieurs points.

*En ce qui concerne la **prévention primaire** de la maladie, il paraît difficile d'émettre des règles hygiéno-diététiques puisque les étiologies de l'endométriose sont plus qu'incertaines et qu'il est impossible d'agir sur les facteurs génétiques. L'épidémiologie de la pathologie aide néanmoins à envisager des moyens préventifs.*

- ✓ L'exercice physique intense permettrait de diminuer l'incidence de la maladie. Celui-ci peut être décrit comme six heures de *jogging* ou huit heures de vélo par semaine.
- ✓ L'utilisation précoce d'une contraception orale semble diminuer le développement de l'endométriose.
- ✓ La consommation de tabac semble être un facteur préventif de l'endométriose, bien qu'il soit fortement à nuancer tant les méfaits du tabac (notamment sur la fertilité) sont connus sur la santé globale. Il n'est donc pas recommandé d'en tenir compte. Les mécanismes d'action sont désormais un peu mieux connus et font intervenir des mécanismes liés à la progestérone qui permettent une régression endométriale [140].

D'autres mesures thérapeutiques peuvent également être proposées dès lors que l'endométriose est diagnostiquée.

- ✓ L'utilisation d'appareils de neurostimulation électrique transcutanée (ou TENS) est efficace dans les dysménorrhées essentielles, mais aucune donnée ne suggère cette même efficacité dans les douleurs pelviennes chroniques liées à une endométriose. Des études futures attesteront peut-être d'une utilité de cette pratique thérapeutique qui se développe de plus en plus dans la prise en charge des douleurs neurogènes chroniques. Il peut être utile de rappeler ici que l'infiltration nerveuse des lésions endométriosiques explique en partie les algies des patientes dans l'endométriose (*cf. supra*).
- ✓ Un examen systématique d'études concernant l'utilisation d'antioxydants dans l'endométriose a été réalisé [141]. Il en ressort que l'utilisation de ces agents (améliorant les défenses immunes contre les radicaux libres) améliore les douleurs pelviennes chroniques des patientes. Aucun effet indésirable ne semble décrit. Des études complémentaires doivent avoir lieu pour justifier plus largement l'efficacité de ces produits, et surtout détailler quel antioxydant peut être utilisé.
- ✓ L'ESHRE assigne de faible qualité un essai randomisé contrôlé [142] qui compare l'efficacité d'un traitement hormonal classique, d'un régime diététique et d'un placebo sur la symptomatologie douloureuse après une chirurgie conservatrice. L'étude conclue sur une efficacité similaire des médicaments et d'un régime diététique (à base de vitamines, sels minéraux, ferments lactiques et huile de poissons) quant aux algies pelviennes chroniques, mais pas sur la dysménorrhée. Ces deux options thérapeutiques semblent plus efficaces qu'un placebo.
- ✓ La Cochrane a évalué l'efficacité de plantes médicinales chinoises dans la symptomatologie douloureuse de l'endométriose [143]. Bien que les études qu'elle référence soient de faible qualité, il ressort une possible efficacité de ces plantes *versus* les traitements hormonaux traditionnels. D'autres études plus rigoureuses doivent être menées pour envisager leur utilisation.
- ✓ L'utilisation de l'acupuncture dans l'endométriose a été évaluée dernièrement par la Cochrane qui synthétise les résultats d'études peu précises [144]. Celle-ci semble

efficace sur les douleurs mais d'autres études doivent être menées avant d'affirmer cette thérapeutique dans la prise en charge de l'endométriose.

- ✓ Très peu de données scientifiques sont disponibles pour évaluer l'efficacité des thérapies comportementales, de l'homéopathie, de la réflexologie et des autres techniques parallèles dans les douleurs liées à l'endométriose, bien que certaines femmes s'avèrent améliorées avec.
- ✓ Certains comportements seraient en outre efficaces pour augmenter la **fertilité** de ces patientes, mais l'ESHRE insiste sur le manque de fiabilité des études qui concernent ces méthodes. Des thérapies antioxydantes, l'utilisation de plantes médicinales chinoises, l'acupuncture ou encore la physiothérapie ont été proposées.

Ces mesures thérapeutiques peuvent donc représenter des traitements d'appoint au plan individuel, mais aucune instance scientifique ne prône leur instauration dans la prise en charge de l'endométriose. Le médecin ou le pharmacien d'officine pourront être confrontés à des demandes concernant ces méthodes, leur réponse devra donc être mesurée et pertinente.

En 2005, une étude menée sur plusieurs milliers de femmes atteintes d'endométriose et dans différents pays a révélé que, lorsque les patientes étaient traitées par des experts spécialisés dans le domaine de l'endométriose, près de la moitié d'entre elles n'étaient ni satisfaites par le traitement médical ni par celui chirurgical, et un quart d'entre elles considéraient leur état comme ayant aggravé après l'une ou l'autre forme de prise en charge [145]. Ces données concrètes montrent les progrès qu'il reste à faire dans la prise en charge de l'endométriose, qui se doit d'être multidisciplinaire, tant sur le point des traitements que sur l'amélioration de la qualité de vie de ces femmes.

3^{ème} partie :

Rôles du pharmacien d'officine dans le parcours de soins d'une patiente à profil endométriosique

3. Rôles du pharmacien d'officine dans le parcours de soins d'une patiente à profil endométriosique

« Toute personne a, compte tenu de son état de santé et de l'urgence des interventions que celui-ci requiert, le droit de recevoir les soins les plus appropriés et de bénéficier des thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue et qui garantissent la meilleure sécurité sanitaire au regard des connaissances médicales avérées. Les actes de prévention, d'investigation ou de soins ne doivent pas, en l'état des connaissances médicales, lui faire courir de risques disproportionnés par rapport au bénéfice escompté. (...) Toute personne a le droit de recevoir des soins visant à soulager sa douleur. Celle-ci doit être en toute circonstance prévenue, évaluée, prise en compte et traitée ».

Extrait de l'article L.1110-5 du Code de la Santé Publique relatif aux Droits de la personne.

Que ce soit la patiente souffrant d'endométriose ou celle qui est en errance diagnostique, toutes deux passeront un jour ou l'autre devant le comptoir d'une officine de pharmacie. Si l'on considère les données épidémiologiques, une femme sur dix est concernée par cette pathologie chronique, même si elle peut être asymptomatique. Or, très peu de femmes et d'hommes connaissent l'endométriose. Si une majorité de Françaises a déjà entendu parler de l'endométriose (54 %), seulement 18 % ont une connaissance précise de cette affection, et 62 % pensent qu'il est normal d'avoir mal pendant les règles. De même, 61 % pensent être plus sensibles à la douleur que les autres femmes et n'osent pas se plaindre [146].

Face à cette problématique du retard diagnostique de l'endométriose, toutes les professions de santé doivent agir. Le pharmacien d'officine et son équipe sont au premier rang des plaintes de ces femmes puisque il est le seul professionnel de santé disponible sans rendez-vous, et sur de larges plages horaires. Ses rôles dans la prise en charge de l'endométriose peuvent paraître, *a priori*, minimes. Il n'en est pas moins que le pharmacien d'officine sait conseiller quant aux dysménorrhées, qu'il doit orienter les patients vers d'autres professionnels de santé quand il en ressent le besoin, et qu'il doit expliquer les prescriptions aux patients dans le but d'une observance optimale.

3.1. Place du pharmacien d'officine dans le diagnostic de l'endométriose.

Le pharmacien n'est pas apte à diagnostiquer l'endométriose. Il peut néanmoins, s'il en connaît les principales expressions cliniques, orienter la patiente de son comptoir vers un gynécologue ou vers son médecin traitant, et ceci de manière précoce. Le conseil officinal a un intérêt dans la démarche du diagnostic de l'endométriose, mais il a aussi des limites qu'il faut connaître.

3.1.1. Conseils à l'officine : les dysménorrhées.

[72] [73] [146] [147] [148] [149] [150]

Les dysménorrhées constituent une demande d'automédication fréquente au comptoir des officines puisque c'est le symptôme gynécologique le plus couramment signalé par les femmes : 90% d'entre elles cherchent à obtenir des soins primaires pour une certaine forme de douleur menstruelle. Les douleurs sont invalidantes chez 15% des femmes concernées. Elles peuvent alors être à l'origine d'absentéisme scolaire ou professionnel.

Le conseil de base, lors d'une demande spontanée pour dysménorrhées, est simple et découle de la physiopathologie de ces symptômes. Il repose sur des **anti-inflammatoires non stéroïdiens** (ou AINS) en premier lieu. En effet, les douleurs sont intimement liées au relargage massif utérin de prostaglandines, dont la synthèse est inhibée par l'action des AINS. **L'ibuprofène** peut être dispensé sans ordonnance. Sa posologie est d'une prise de 400 mg d'ibuprofène aux trois repas, dès 15 ans. Chez les jeunes filles, dont le poids peut être faible, il conviendra de retenir la posologie de 20 à 30mg/kg toutes les six heures. Différentes formes galéniques sont disponibles dont certaines agissant plus rapidement que d'autres (comme les formes effervescentes ou « flash »). Il est noté 80 à 90% de bons résultats avec les AINS dans les dysménorrhées, à condition de commencer le premier jour des règles douloureuses et de continuer au moins les trois premiers jours de celles-ci, jusqu'à disparition des algies. Certains praticiens recommandent parfois de commencer les AINS quelques jours avant l'arrivée des menstruations. Compte-tenu de la durée d'administration brève, les complications bien connues des AINS sont rares. Il convient néanmoins de bien prendre l'ibuprofène au cours des repas, et de questionner la patiente quant aux contre-indications : hypersensibilité, tendance à l'ulcère gastroduodéal, insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale ou encore lupus érythémateux disséminé. Le risque d'interactions médicamenteuses doit être envisagé si la patiente suit un traitement chronique en parallèle. Pour note, l'aspirine est à proscrire à cause du risque hémorragique qui persiste de 4 à 8 jours après sa prise.

Aux AINS peuvent être associés des **antalgiques** courants, comme le paracétamol ou la codéine. Un **antispasmodique** comme le phloroglucinol peut être ajouté. C'est un tocolytique¹⁸ léger dont les effets secondaires sont mineurs. Parfois, seul un antispasmodique suffira. Les formes « lyocs » sont à privilégier puisqu'elles permettent de réduire le délai d'action des principes actifs.

Des **conseils de phytothérapie** peuvent être complémentaires, bien qu'il n'y ait pas d'études suffisamment robustes ou récentes pour en démontrer l'efficacité mise à part leur utilisation empirique :

¹⁸ Tocolytique : qui diminue les contractions utérines.

- Plantes à visée antispasmodique : mélisse *Melissa officinalis*, camomille allemande ou matricaire *Chamomilla recutita*, menthe poivrée *Mentha piperita*...
- Plantes à visée anti-prostaglandines : huile d'onagre *Oenothera biennis*, huile de bourrache *Borrago officinalis*...
- Plantes « progestatives » : gattilier *Vitex agnus-castus*.
- Plantes agissant sur la congestion pelvienne : marron d'Inde *Aesculus hippocastanum*, hamamélis *Hamamelis virginiana*, cassis *Ribes nigrum*, myrtille *Vaccinium myrtillus*, vigne rouge *Vitis vinifera*, ginkgo *Ginkgo biloba*...
- Huiles essentielles calmant les dysménorrhées : sauge sclarée *Salvia sclarea*, lavande *Lavandula officinalis*, rose de mai *Rosa centifolia*.

Certaines femmes s'orienteront vers l'**homéopathie**, il pourra leur être proposé :

- *Sepia* en 9CH en cas d'irritabilité associée, à raison de 3 granules matin et soir ; 4 à 5 jours avant les règles et pendant celles-ci.
- *Magnesia phosphorica* en 15CH chez une femme anxieuse, 5 granules toutes les deux heures.
- *Borax* en 5CH si les règles sont abondantes et les douleurs de type « crampes », 5 granules en 3 prises par jour, avant et pendant les règles.
- Complexe Lehning sepia n°20® comprimé.
- Complexe L.25® solution buvable en gouttes.

Concernant les **règles hygiéno-diététiques** sensées calmer les dysménorrhées, certains auteurs recommandent une alimentation riche en calcium et en magnésium, en oméga 3, pauvre en protéines animales et en alcool. La Cochrane a analysé l'intérêt des thérapies diététiques dans les dysménorrhées et conclue sur deux points :

- La vitamine B1 semble efficace. Il existe des spécialités non listées comme BENERVA® ou BEVITINE® 250mg comprimés.
- Le magnésium peut aussi être proposé en association. On le retrouve dans de multiples spécialités officinales en vente libre.

Des **conseils pratiques** peuvent être donnés en cas de dsyménorrhées : la chaleur améliorant les symptômes douloureux, on peut proposer l'utilisation d'une bouillotte sur les zones de contractions intenses. Des cataplasmes chauds d'argile verte sur le bas-ventre s'avèrent aussi efficaces. Le massage de cette région peut soulager en partie les patientes.

En cas de résistance des douleurs face à ce traitement d'épreuve, sur un ou deux cycles menstruels, il convient au pharmacien **d'orienter la patiente chez son médecin traitant ou son gynécologue**. Une dysménorrhée associée à d'autres symptômes comme des leucorrhées, de la fièvre ou des nausées doit amener le pharmacien à orienter la patiente rapidement chez un médecin. Si ces algies surviennent en dehors ou en absence de règles, il convient également d'orienter vers une consultation médicale.

3.1.2. Conseils à l'officine : les symptômes liés à l'endométriose.

Le Pr. Charles Chapron, gynécologue-obstétricien au centre hospitalier universitaire de Cochin (Paris), affirme quant à l'endométriose : « *Il faut arrêter de faire croire aux jeunes filles et aux femmes qu'il est normal de se tortre de douleur au moment des règles, et que les douleurs font partie du quotidien des femmes. C'est la première cause de retard au diagnostic. Il se passe un délai de plusieurs années entre l'apparition de la maladie et le diagnostic. Durant ce laps de temps, la maladie progresse et cause des dommages notables au niveau des différents organes* » [146]. Les **limites du conseil officinal** sont donc implicitement décrites par le Pr. Chapron : dispenser chaque mois, à la même patiente, des antalgiques et des anti-inflammatoires pour des douleurs cataméniales n'est pas « normal ». Le pharmacien doit orienter la patiente vers une consultation médicale, en lui expliquant que ces douleurs ne sont pas une fatalité.

L'équipe officinale peut être interpellée, au comptoir, par d'autres symptômes, dont font partie **les « 5 D »** décrits précédemment comme présents de façon aléatoire mais certaine dans l'endométriose : dysménorrhée, dyspareunie profonde, dysurie, dyschésie, douleurs pelviennes chroniques. On peut leur ajouter la dysfertilité.

Ces symptômes sont **rarement décrits** spontanément par les patientes, mis à part les dysménorrhées... C'est alors à l'équipe officinale de poser les bonnes questions face à une patiente qui demande conseil facilement, par exemple, pour des règles douloureuses. Il faudra d'abord demander si ces symptômes sont présents à tous les cycles, s'ils sont intenses, si ceux-ci nuisent à ses activités quotidiennes... En effet, les dysménorrhées de l'endométriose sont souvent très intenses et ne consistent pas en une seule journée douloureuse à l'arrivée du flux menstruel comme dans une dysménorrhée « banale ». Le pharmacien doit donc s'attacher à questionner la femme qui s'adresse à lui au comptoir. Il doit, en outre, lui demander si d'autres symptômes la gênent à d'autres périodes de son cycle. Les douleurs pelviennes chroniques ne sont ainsi pas spécialement rythmées par les menstruations. Dysurie et dyschésie douloureuses ainsi que dyspareunie profonde sont, à l'inverse, souvent plus intenses avec l'arrivée des règles.

Face aux symptômes faisant suspecter une endométriose, le pharmacien peut soulager en partie la patiente. **Il doit cependant inciter à consulter un gynécologue** et insister sur le fait que ce ne sont pas des symptômes « normaux », dans le but de réduire le délai diagnostique encore beaucoup trop important dans l'endométriose. Lors d'une symptomatologie cataméniale, un examen gynécologique réalisé en période menstruelle est plus sensible : le pharmacien peut donc conseiller à la patiente de privilégier un rendez-vous avec un spécialiste durant cette période-là.

3.2. Rôle d'information sur l'endométriose.

Une enquête Ipsos de 2008 montre que 45% des Français déclarent déjà être entrés dans une officine sans vouloir acheter de médicaments, mais pour demander conseil. Les femmes ont d'ailleurs plus recours à cette pratique que les hommes [151]. Le pharmacien renseigne donc, dans les limites de ses compétences, sur des médicaments, des effets indésirables mais aussi sur des pathologies. Il peut, ainsi, éclairer une patiente qui le questionne sur l'endométriose. Mais le pharmacien connaît-il la pathologie ? Dans le cas où il n'a pas reçu la formation nécessaire à la connaissance de l'endométriose, il peut trouver des sources d'informations fiables et communiquer un message clair, en retour, à la question d'une patiente.

Une documentation simple peut être utile au pharmacien dans son rôle d'information sur l'endométriose. Pour communiquer d'emblée sur la pathologie, il faut attirer l'attention des femmes au comptoir, avec des *flyers* par exemple (comme ceux proposés par le CESPARM ou Comité d'Éducation Sanitaire et Sociale de la Pharmacie Française, à propos d'autres pathologies). Voici un modèle simple, qui pourrait être proposé sur les comptoirs des officines, dans le but d'éveiller la curiosité des patient(e)s et d'enranger un dialogue sur la pathologie :



Figure 37 : Recto d'un *flyer* de comptoir à propos de l'endométriose.



Figure 38 : Verso d'un flyer de comptoir à propos de l'endométriose.

La communication est la clef de voûte de la profession officinale : dans l'endométriose, le pharmacien doit lever les tabous dont il a été fait écho tout au long de cet exposé, dans l'espoir d'un diagnostic le plus précoce possible de cette pathologie chronique.

3.3. La connaissance de la prise en charge médicamenteuse de l'endométriose par le pharmacien d'officine.

A la suite d'une prescription, l'acte de dispensation officinale comprend, certes, la « délivrance des boîtes » à la patiente mais aussi un conseil pharmaceutique. Les traitements proposés dans l'endométriose peuvent être lourds de conséquences. Il convient au pharmacien de réexpliquer le traitement, ce qu'a déjà fait le médecin, avec des mots simples, et d'alerter quant à de possibles effets indésirables. L'observance est le fondement de la prise en charge médicamenteuse : le pharmacien devra expliquer comment prendre le traitement prescrit, et l'intérêt de ne pas l'arrêter sans avis médical.

3.3.1. Conseil lors de la dispensation d'AINS dans l'endométriose.

[72]

Les AINS ne sont pas des molécules anodines. Le pharmacien est là pour rappeler à la patiente la façon de les utiliser dans l'endométriose. Bien qu'ils soient efficaces dans les dysménorrhées, rien ne prouve une indication dans les autres douleurs de l'endométriose, comme

les algies pelviennes chroniques. Les AINS sont donc à privilégier lors des menstruations douloureuses. Chaque molécule a une posologie stricte, mais un principe doit être systématique : la prise d'AINS se fait au cours d'un repas pour diminuer leurs effets indésirables agressifs au niveau du tube digestif.

- ✗ Prendre l'AINS en mangeant, jamais le ventre vide.
- ✗ Utiliser l'AINS prescrit et ne pas recourir à une automédication à base d'ibuprofène par exemple ou d'aspirine.
- ✗ L'AINS étant utile dans les dysménorrhées, il faut débiter le traitement le premier jour des menstruations, et le poursuivre au moins deux ou trois jours jusqu'à atténuation des algies. L'observance optimale du traitement est importante.
- ✗ En cas de douleurs gastriques ou intestinales, utiliser des topiques gastro-intestinaux comme des antiacides topiques (GAVISCON® ou encore MAALOX®) ou des antisécrétoires (inhibiteur de la pompe à protons sans ordonnance, comme MOPRALPRO® ou IPRAALOX®).
- ✗ En cas de douleurs rebelles, ne pas hésiter à réorienter la patiente vers son gynécologue.

3.3.2. Conseil lors de la dispensation de progestatifs à dose antigonadotrope dans l'endométriose.

[72]

Dans l'endométriose, la prise des progestatifs à dose antigonadotrope est très souvent faite en continu. Il conviendra donc au pharmacien d'insister sur une prise régulière à un même moment de la journée, sans oubli, dans le but d'une efficacité optimale. La patiente devra comprendre que des oublis répétés nuisent de manière importante à l'efficacité d'un tel traitement (et font courir le risque d'une grossesse « non désirée »). Si ces oublis sont liés à une tolérance médiocre des traitements, il sera alors question de réorienter la patiente chez son gynécologue.

- ✗ Respecter la posologie prescrite pour une observance optimale, le but étant d'obtenir les bénéfices thérapeutiques optimaux. Dans le cas d'une prise quotidienne, privilégier toujours le même moment de la journée.
- ✗ En cas d'oubli, l'efficacité est réduite : la patiente doit prendre le comprimé oublié dès qu'elle s'en aperçoit et poursuivre le traitement de manière habituelle.
- ✗ En cas de vomissements et/ou diarrhées survenant dans les 3 à 4 heures suivant une prise, un autre comprimé doit être pris car l'absorption n'a pas été réalisée.
- ✗ L'ovulation est inhibée chez la majorité des patientes, mais les progestatifs à dose antigonadotrope ne sont pas utilisés comme contraceptifs (même s'ils ont cet effet en

pratique). Dans le cas où une contraception est nécessaire, il conviendra d'utiliser des préservatifs, puisque tout traitement hormonal contraceptif doit être interrompu avant d'initier ce traitement par progestatifs.

Tolérance du traitement :

- ✗ Signaler à la patiente les effets indésirables potentiels ou l'inviter à signaler tout gêne particulière sous progestatifs à dose antigonadotrope. En cas d'effets nuisant à l'observance du traitement, l'orienter vers le prescripteur.
- ✗ Interrompre le traitement par progestatifs à dose antigonadotrope en cas de survenue insolite des troubles suivants : troubles oculaires importants (diplopie¹⁹ ou scotomes²⁰ par exemple) ; accidents thromboemboliques ; céphalées importantes.
- ✗ Le traitement par progestatif est à surveiller de près en cas d'antécédent de dépression. Il doit être envisagé une interruption du traitement en cas de réapparition d'une dépression grave.
- ✗ Une augmentation (voire moins fréquemment une diminution) du poids peut être minorée par un régime alimentaire équilibré et de l'exercice physique. Le pharmacien peut rappeler ces règles hygiéno-diététiques simples au comptoir.
- ✗ En cas d'acné, la patiente peut être conseillée facilement en officine et/ou orienter vers un dermatologue.
- ✗ Une sécheresse oculaire peut survenir : préconiser le port de lunettes en cas de gêne avec des lentilles de contact. Des solutions lubrifiantes oculaires peuvent être proposées par l'équipe officinale.
- ✗ Les femmes ayant tendance au chloasma²¹ doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux ultraviolets pendant la prise de progestatifs. Si besoin, conseiller des produits solaires adaptés.

D'autres conseils peuvent être donnés :

- ✗ Proscrire toute automédication sans le contrôle d'un pharmacien.
- ✗ Veiller aux risques d'interactions médicamenteuses, notamment avec les inhibiteurs/inducteurs enzymatiques.
- ✗ Après l'arrêt de cette thérapeutique, il peut persister deux ou trois mois avant que les cycles menstruels de la femme ne reprennent un aspect régulier.

¹⁹ Diplopie : vision dédoublée.

²⁰ Scotomes : déficit d'une partie du champ visuel.

²¹ Chloasma : affection bénigne de la peau se présentant sous la forme de taches hyperpigmentées apparaissant sur les zones exposées au soleil.

3.3.3. Conseil lors de la dispensation d'estroprogestatifs contraceptifs dans l'endométriose.

[72] [152]

Il est plus que courant de dispenser des contraceptifs estroprogestatifs au comptoir des officines. Ce ne sont, néanmoins, pas des traitements simplistes dénués d'effets indésirables. La « pilule » est peut être souvent trop banalisée de nos jours, mais elle représente une thérapeutique dont la posologie a besoin d'être précisée et les effets indésirables et contre-indications surveillés de près par le pharmacien. Selon un récent sondage, seulement 34% des femmes n'oublient jamais leur contraceptif. En cas d'oubli, un quart des patientes savent comment réagir. Le pharmacien est donc là pour rappeler le risque que représente un oubli de contraceptif, et surtout de quelle manière réagir en cas d'oubli.

- ✗ Prendre l'estroprogestatif en continu ou de manière cyclique, selon la prescription du médecin. Lorsque la femme commence un tel traitement, il est souvent conseillé de le débiter le premier jour du cycle. Si ce n'est pas le cas, il faut insister sur un délai moyen de sept jours avant qu'une telle contraception soit efficace (une contraception mécanique doit donc être associée pendant ce délai, en cas de rapport).
- ✗ Avoir une observance optimale pour obtenir les bénéfiques thérapeutiques. Les symptômes douloureux peuvent nécessiter plusieurs semaines (ou mois) avant d'être soulagés entièrement : insister au comptoir, sur ce délai d'action nécessaire à l'efficacité de la thérapeutique.
- ✗ Pour éviter d'oublier la prise quotidienne (qui doit se faire à un même moment de la journée) proposer à la femme d'associer ce geste quotidien à un autre : petit-déjeuner, brossage des dents, etc. Un rappel sur le téléphone portable est un moyen simple qui permet d'éviter les oublis. Il peut être conseillé de prendre le comprimé le matin pour, qu'en cas d'oubli, celui-ci puisse être rattrapé dans la journée sans perturber le cycle.
- ✗ Insister sur les oublis de comprimés et sur la manière de réagir en cas d'oubli. De manière générale, en cas d'oubli de moins de 12h il faut reprendre le comprimé oublié le plus vite possible et continuer la plaquette normalement. En cas d'oubli supérieur à ce délai, il faut prendre le comprimé oublié et continuer sa plaquette normalement, mais se protéger de manière mécanique lors des rapports sexuels, pendant une semaine après l'oubli. En cas de rapport dans les jours qui précèdent l'oubli, proposer la pilule du « lendemain ».
- ✗ En cas de vomissements et/ou diarrhées survenant dans les 3 à 4 heures suivant une prise, un autre comprimé doit être pris car l'absorption n'a pas été réalisée.

Tolérance du traitement :

- * Signaler à la patiente les effets indésirables potentiels (tension mammaire, nausées ou encore maux de tête) ou l'inviter à signaler toute gêne particulière sous contraceptif. En cas d'effets nuisant à l'observance du traitement, l'orienter vers le prescripteur.
- * Les symptômes des effets indésirables graves devront être décrits aux patientes, afin qu'elles contactent d'urgence leur médecin en cas de survenue de ceux-ci : maux de tête violents et inhabituels, troubles de la vision, douleur inhabituelle au mollet, essoufflement, toux de survenue brutale.
- * Si la tolérance est médiocre, orienter vers un gynécologue, mais conseiller de ne pas arrêter le traitement sans avis médical.
- * Si les douleurs liées aux « menstruations » artificielles sous contraceptif sont insupportables, la femme peut utiliser ce traitement de manière continue sans problème particulier. Il conviendra d'en avertir son gynécologue. Le seul inconvénient est celui des *spottings* qui nécessiteront de faire une pause d'au moins trois ou quatre jours (maximum sept) puis de reprendre les comprimés comme d'habitude.
- * Une augmentation (voire moins fréquemment une diminution) du poids peut être minorée par un régime alimentaire équilibré et de l'exercice physique. Le pharmacien peut rappeler ces règles hygiéno-diététiques simples au comptoir.
- * En cas d'acné, la patiente peut être conseillée facilement en officine et/ou orienter vers un dermatologue.
- * Une sécheresse oculaire peut survenir : préconiser le port de lunettes en cas de gêne avec des lentilles de contact. Des solutions lubrifiantes oculaires peuvent être proposées par l'équipe officinale.
- * Les femmes ayant tendance au chloasma doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux ultraviolets pendant la prise de progestatifs. Si besoin, conseiller des produits solaires adaptés.

D'autres conseils peuvent être donnés :

- * Les risques liés à la consommation de tabac, en cas de contraception estroprogestative, doivent faire l'objet d'une information détaillée (augmentation du risque thromboembolique).
- * Proscrire toute automédication sans le contrôle d'un pharmacien.
- * Veiller aux risques d'interactions médicamenteuses, notamment avec les inhibiteurs/inducteurs enzymatiques.
- * Après l'arrêt de cette thérapeutique, il peut persister deux ou trois mois avant que les cycles menstruels de la femme ne reprennent un aspect régulier.

3.3.4. Conseil lors de la dispensation de danazol dans l'endométriose.

[72]

Bien que très rarement utilisé de nos jours à cause de sa tolérance médiocre, le pharmacien peut tout de même être amené à délivrer du danazol aux patientes endométriosiques.

- * Expliquer la survenue possible d'effets androgéniques irréversibles (*cf. supra*).
- * En cas de tolérance médiocre, orienter la patiente vers son gynécologue pour modifier le traitement. Ne pas arrêter le traitement sans avis médical.
- * Une méthode contraceptive non hormonale efficace est recommandée sous danazol.
- * DANATROL® doit être arrêté en cas de survenue d'effets indésirables cliniquement significatifs, et particulièrement en cas de : virilisation, céphalées intenses, troubles visuels, thrombose, ictère, atteinte hépatique ou élévation des enzymes hépatiques, apparition ou augmentation de taille et/ou de nombre de nodules mammaires non caractérisés...
- * Des contrôles biologiques périodiques de la fonction hépatique, de la numération formule sanguine et des plaquettes sont à prévoir ainsi qu'une échographie hépatique et splénique biannuelle pour tout traitement dépassant six mois ou pour les traitements répétés.
- * Le pharmacien doit signaler aux patientes sportives le risque de positiver des tests pratiqués lors de contrôles antidopage.
- * Le danazol a un effet diabétogène qui fait déconseiller son utilisation avec certains médicaments antidiabétiques.
- * L'utilisation parallèle de simvastatine est déconseillée à cause d'un risque majoré de survenue de rhabdomyolyse

3.3.5. Conseil lors de la dispensation d'agonistes de la GnRH dans l'endométriose.

[72] [153]

Dans l'endométriose, les prescriptions des agonistes de la GnRH sont moindres que celles des traitements progestatifs ou estroprogestatifs. En effet, ce sont surtout les formes injectables qui sont prescrites et celles-ci sont administrées mensuellement ou trimestriellement. Le pharmacien n'est donc pas souvent confronté à des ordonnances d'agonistes de la GnRH à son comptoir, mais, quand c'est le cas, de nombreux points sont à préciser à la patiente.

- ✗ Le pharmacien doit d'abord rassurer la patiente et expliquer les enjeux d'un tel traitement en utilisant des mots simples : « ce traitement va permettre une mise au repos de votre endométriose » ; « l'extension des lésions pathologiques va se calmer et les douleurs vont diminuer en parallèle ». Il faudra éviter d'évoquer le terme de « pseudo-ménopause » qui risque plus de provoquer un mal-être chez la patiente.
- ✗ Le traitement par agonistes de la GnRH doit être débuté dans les 5 premiers jours du cycle. Les injections suivantes doivent être régulières et respecter le calendrier préconisé par le prescripteur.

Lors de la première dispensation, des conseils spécifiques peuvent être prodigués :

- ✗ Le pharmacien doit insister sur la première quinzaine du traitement et la possibilité d'effets indésirables transitoires mais importants (liés à l'effet *flare-up*) : aggravation transitoire des symptômes (douleurs pelviennes et dysménorrhées principalement) et/ou métrorragies. Au-delà, les saignements sont considérés comme anormaux et doivent toujours faire rechercher une lésion organique associée.
- ✗ Une contraception mécanique est à conseiller pendant le premier mois de traitement, le temps que la castration chimique opère.

Les dispensations ultérieures pourront comprendre ces conseils :

- ✗ Des effets indésirables peuvent survenir de manière fréquente (bouffées vasomotrices) ou ponctuellement (saignements vaginaux, sueurs, sécheresse vaginale et/ou dyspareunie, asthénie, diminution du volume mammaire, diminution de la libido, céphalées ou encore troubles de l'humeur). Face à ceux-ci, l'équipe officinale peut, d'une part, prévenir la patiente, et d'autre part, conseiller des produits pour pallier à ces effets indésirables :
 - Gels lubrifiants intimes classiques lors des rapports sexuels.
 - Gels lubrifiants intimes hydratants à utiliser au quotidien, ou une seule fois par semaine, selon les formulations galéniques.
 - Utiliser un produit d'hygiène intime qui respecte le pH physiologique vulvaire, proche de 5. Pratiquer au maximum deux toilettes intimes par jour. Proscrire les douches vaginales.
 - Vitamine C et autres stimulants.
 - Tranquillisants (phytothérapie, homéopathie).
 - Solutions homéopathiques contre les bouffées de chaleur (ACTHEANE® comprimé ou ABUFENE® 400mg comprimé).
 - Traitement antitranspirant...

- × Le risque d'ostéoporose existe sous agoniste de la GnRH : conseiller des apports alimentaires enrichis en calcium (produits laitiers notamment) et vitamine D (poissons gras, produits laitiers et œufs principalement).

Note à propos du SYNAREL® :

- × SYNAREL® est particulier de par son mode d'administration. Il est nécessaire d'expliquer à la patiente comment utiliser correctement le flacon nébuliseur, et d'insister sur l'importance du respect de la posologie quotidienne et du caractère continu du traitement. Celui-ci devra être poursuivi, sans interruption, même si la patiente est enrhumée. Avant la première utilisation, il faut amorcer la pompe en exerçant plusieurs pressions rapides et fermes.

Il faut parfois un délai de deux à quatre mois, le temps que les traitements à base d'hormones agissent sur les douleurs liées à l'endométriose. Le pharmacien doit donc être à l'écoute de ces femmes qui commencent un traitement hormonal et conseiller, en cas de besoin, des antalgiques disponibles sans ordonnance, le temps que les traitements agissent. Il conviendra d'éviter la codéine (pour son effet constipant) en cas de dyschésie parallèle. En cas d'algies persistantes, il faut réorienter la patiente vers une consultation médicale pour envisager des palliatifs plus forts.

3.4. Place du pharmacien dans le suivi de l'endométriose.

Les patientes à profil endométriosique sont amenées à côtoyer les professionnels de santé de manière fréquente, et parfois sur le long terme. Le pharmacien peut ainsi suivre l'évolution des traitements et leur efficacité. Une relation de confiance est souvent instaurée avec la patiente. Durant la prise en charge médicamenteuse et/ou chirurgicale, l'équipe officinale doit garder une écoute attentive aux plaintes de ces patientes.

Les femmes atteintes d'endométriose doivent être rassurées quant à leurs interrogations : la stérilité n'est ainsi pas systématique, les récidives non plus. Personne ne peut prévoir l'évolution de l'endométriose. Il faut se méfier des informations véhiculées par certaines sources, comme internet, et bien spécifier aux patientes de s'adresser à des professionnels de la santé pour obtenir des informations fiables. Par exemple, à propos de l'infertilité, même s'il existe une plus grande stérilité chez les femmes endométriosiques, il existe aujourd'hui des moyens pour augmenter les chances de conception. Le pharmacien doit, ainsi, envisager d'orienter les patientes vers des centres de procréation médicalement assistée.

Dans son rôle de suivi, le pharmacien peut être amené à délivrer des produits en vue d'une coelioscopie diagnostique ou d'une coeliochirurgie, comme des antiseptiques préopératoires [71] [154]. Il peut alors conseiller aux femmes :

- D'amener avec elles des vêtements amples ne serrant pas le ventre et des sous-vêtements confortables.
- De se raser préalablement le pubis chez elles, pour éviter un rasage à sec à l'hôpital ou en clinique.
- D'enlever le vernis à ongle sur les mains et les pieds.
- De prévoir des serviettes périodiques.
- De ne pas s'inquiéter en cas de douleurs dans l'abdomen (pouvant s'étendre jusqu'aux épaules) en cas de résidus de gaz ayant été utilisé lors de la coelioscopie.

Un accompagnement de ces patientes par toute l'équipe officinale est important, comme toute pathologie, et surtout celles chroniques. Un accompagnement psychologique ou associatif peut être intéressant. Le partage des expériences de chacune permet, bien souvent, à ces patientes de mieux comprendre leur maladie et de pas se sentir seule face à l'endométriose.

Des alternatives thérapeutiques peuvent être conseillées par l'équipe officinale, comme la possibilité de cures thermales dont certaines se spécialisent dans l'endométriose, et sont en partie prises en charge. C'est le cas de la station thermale de Challes-les-eaux, en Savoie, qui propose un module complémentaire aux femmes souffrant d'endométriose en parallèle d'une cure à orientation « Gynécologie ». Les soins supplémentaires font intervenir des sophrologues, des ostéopathes, des nutritionnistes et des sages-femmes. [155]

L'officine est aussi le lieu où peuvent être envisagées d'autres thérapeutiques d'accompagnement, comme l'homéopathie ou la phytothérapie. Préparateurs et pharmaciens peuvent orienter ces patientes vers d'autres praticiens qu'un gynécologue : médecin homéopathe, médecin acupuncteur, psychiatre ou encore gastro-entérologue.

Conclusion

L'endométriose est une maladie qu'on ne sait pas guérir, dont l'évolution n'est pas prévisible, et qui est capable d'induire des conséquences lourdes pour les patientes en terme de qualité de vie, de projet parental, de traitements chirurgicaux et médicaux itératifs pour un succès parfois peu certain. Ses différentes prises en charge thérapeutiques comportent des limites bien connues des praticiens. Ce tableau pessimiste n'empêche pas la mise en place de recommandations sur la prise en charge de cette pathologie qui concerne jusqu'à 10% des femmes, depuis leur puberté jusqu'à leur ménopause. Les traitements aujourd'hui proposés sont donc suspensifs et traitent seulement les symptômes de l'endométriose. La clinique et le retentissement sur la qualité de vie ne sont pas corrélés à la gravité anatomique des lésions. Au final, il s'avère qu'il y a autant d'endométrioses et de patientes que de prises en charge différentes.

Avec la loi « Hôpital, Patients, Santé et Territoires » de 2010, les équipes officinales peuvent exercer de nouvelles missions, qui impliquent une organisation différente des officines. L'évolution du métier de pharmacien lui permet d'envisager encore plus largement son rôle de professionnel de santé, dès aujourd'hui mais aussi pour les années à venir. Sa place existe dans la prise en charge des patientes endométriosiques, notamment pour une meilleure coordination des soins dont relèvent ces femmes.

Les perspectives d'avenir dans l'endométriose et sa prise en charge sont nombreuses, et leurs objectifs ne sont pas utopiques, à condition de fournir les efforts nécessaires à leur réalisation :

- ✗ Diminuer le délai du diagnostic, en développant par exemple un test non invasif permettant un diagnostic positif précoce de l'endométriose, ou alors en envisageant plus précocement cette pathologie en consultation devant les exacerbations cataméniales de certaines symptomatologies ;
- ✗ Mieux comprendre la physiopathologie pour développer de nouvelles pistes thérapeutiques ;
- ✗ Développer des traitements mieux tolérés pour une observance optimale et une fertilité préservée ;
- ✗ Adapter et encourager la formation de tous les professionnels de santé à l'égard de cette pathologie ;
- ✗ Faire connaître l'endométriose au-delà du milieu médical ;
- ✗ Permettre une prise en charge pluridisciplinaire pour ne pas négliger les répercussions physiques, sociales et psychologiques, en créant par exemple des centres de référence sur cette maladie.

En octobre 2013, une revue systématique de plus de quatre-vingt essais cliniques balaye les thérapeutiques à l'étude sur l'endométriose et conclut assez négativement à ce propos : aucun

médicament *blockbuster* de l'endométriose ne semble être à l'horizon pour le moment, à l'inverse d'un déluge de principes actifs *me-too* (dont l'activité thérapeutique est semblable, même si leur structure chimique diffère) [156]. S'il semble difficile de s'appuyer sur de nouvelles thérapies médicamenteuses pour faire évoluer rapidement la prise en charge de l'endométriose, d'autres évolutions, plus faciles à réaliser, sont à portée de main, comme une amélioration de la formation de tous les professionnels de santé sur cette question de santé publique qu'est l'endométriose.

Références bibliographiques

- [1] CANIS M. « L'endométriose est une maladie simple ! » *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.* [En ligne]. avril 2007. Vol. 36, n°2, p. 106-107. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2006.12.012> > (consulté le 13 octobre 2012)
- [2] KAMINA P. *Anatomie clinique*. 2ème édition. Paris : Maloine, 2006. ISBN : 978-2224030674.
- [3] PERETTI F. DE, MAES B. *Manuel d'anatomie générale avec notions de morphogénèse et d'anatomie comparée: introduction à la clinique*. Paris : Ellipses, 2010. ISBN : 9782729856090 2729856099.
- [4] MERVIEL P., CABRY R., BRZAKOWSKI M., DUPOND S., BOULARD V., LOURDEL E., SEVESTRE H. « Cycle menstruel ». *EMC - Gynécologie* [En ligne]. janvier 2011. Vol. 6, n°1, p. 1 à 17. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0246-1064\(11\)43083-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0246-1064(11)43083-8) > (consulté le 11 septembre 2013)
- [5] THOMAS JL, PERLEMUTER L. *Endocrinologie 5ème édition* [En ligne]. Masson. Paris : Masson, 2003. 493 p. Disponible sur : < <http://www.decitre.fr/livres/endocrinologie-9782294010460.html> > (consulté le 11 septembre 2013)
- [6] LETOMBE B., JONARD S. *Endocrinologie en gynécologie et obstétrique*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2012. ISBN : 978-2294701542.
- [7] COURS D'EMBRYOLOGIE À L'USAGE DES ÉTUDIANTS EN MÉDECINE, DÉVELOPPÉS PAR LES UNIVERSITÉS DE FRIBOURG, LAUSANNE ET BERNE. « Rôle et anatomie fonctionnels de l'endomètre ». In : *Cours Embryol. À Usage Étudiants En Médecine Développés Par Univ. Fribg. Lausanne Berne* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.embryology.ch/francais/gnidation/role01.html> > (consulté le 11 septembre 2013)
- [8] BERGERON C. « Histologie et physiologie de l'endomètre normal ». *EMC - Gynécologie* [En ligne]. janvier 2006. Vol. 1, n°3, p. 1 à 8. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0246-1064\(06\)43137-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0246-1064(06)43137-6) > (consulté le 11 septembre 2013)
- [9] PELISSIER LANGBORT C. *Les dysménorrhées et leur traitement médical* [En ligne]. Paris : CNGOF, 2005. (Extrait des mises à jour en Gynécologie et Obstétrique). Disponible sur : < http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2005_GM_137_pelissier.pdf > (consulté le 12 septembre 2013)
- [10] PARIS L, PAILLOCHER N., SIMON G., LEDIGABEL J.-F., CATALA L., DESCAMPS P. « Dysménorrhées ». *EMC - Gynécologie* [En ligne]. janvier 2008. Vol. 3, n°3, p. 1 à 10. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0246-1064\(08\)43802-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0246-1064(08)43802-1) > (consulté le 12 septembre 2013)
- [11] GRAESSLIN O., DEDECKER F., GABRIEL R., QUEREUX F., QUEREUX C. « Dysménorrhées ». *EMC - Gynécologie-Obstétrique* [En ligne]. mai 2004. Vol. 1, n°2, p. 55-67. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.emcgo.2004.02.003> > (consulté le 13 octobre 2012)
- [12] VELEMIR L., KRIEF M., MATSUZAKI S., RABISCHONG B., JARDON K., BOTCHORISHVILI R., POULY J.-L., MAGE G., CANIS M. « Physiopathologie de l'endométriose ». *EMC - Gynécologie* [En ligne]. janvier 2008. Vol. 3, n°3, p. 1-16. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0246-1064\(08\)44636-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0246-1064(08)44636-4) > (consulté le 1 octobre 2013)
- [13] AFSSAPS : AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ. *Les traitements médicamenteux de l'endométriose génitale (en dehors de l'adénomyose). Recommandation de Bonne Pratique*. Paris : AFSSaPS, 2005.
- [14] COLLÈGE NATIONAL DES GYNÉCOLOGUES ET DES OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS. *Prise en charge de l'endométriose Recommandations pour la pratique clinique (texte court)*. Paris : CNGOF, 2006.
- [15] FRITEL X. « Les formes anatomo-cliniques de l'endométriose ». *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.* [En ligne]. avril 2007. Vol. 36, n°2, p. 113-118. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2006.12.003> > (consulté le 10 septembre 2013)
- [16] CHAPRON C., DUBUISSON J., CHOPIN N., FOULOT H., JACOB S., VIEIRA M., BARAKAT H., FAUCONNIER A. « L'endométriose pelvienne profonde : prise en charge thérapeutique et proposition d'une « classification chirurgicale » ». *Gynécologie Obstétrique Fertil.* [En ligne]. mars 2003. Vol. 31, n°3, p. 197-206. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1297-9589\(03\)00045-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1297-9589(03)00045-6) > (consulté le 13 octobre 2012)
- [17] BARAM A., BAGAN P., DANIEL C., BADIA A., RIQUET M. « Endométriose pleurale : une présentation inhabituelle ». *Rev. Mal. Respir.* [En ligne]. septembre 2005. Vol. 22, n°4, p. 667-680. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/RMR-09-2005-22-4-0761-8425-101019-200530046> > (consulté le 1 octobre 2013)
- [18] ABRAMOWICZ A., PURA I., VASSILIEFF M. « Umbilical endometriosis in women free of abdominal surgical antecedents ». *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.* [En ligne]. octobre 2011. Vol. 40, n°6, p. 572-576. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2011.05.002> > (consulté le 1 octobre 2013)
- [19] FERNANDEZ H., DONNADIEU A.-C. « Adénomyose ». *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.* [En ligne]. avril 2007. Vol. 36, n°2, p. 179-185. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2006.12.011> > (consulté le 13 octobre 2012)
- [20] BLANC B., JAMIN C., SULTAN C. *Traité de gynécologie médicale*. Paris : Springer Editions, 2004. 608 p. ISBN : 2287210253 9782287210259.
- [21] SOCIÉTÉ DES OBSTÉTRICIENS ET GYNÉCOLOGUES DU CANADA. *Endométriose : diagnostic et prise en charge, recommandations de la société des obstétriciens et gynécologues du Canada*. Canada : JOGC (Journal of obstetrics gynaecology Canada), 2010.
- [22] RAWSON J. M. « Prevalence of endometriosis in asymptomatic women ». *J. Reprod. Med.* juillet 1991. Vol. 36, n°7, p. 513-515.

- [23] FEDELE L., BIANCHI S., ZANCONATO G., RAFFAELLI R., BERLANDA N. « Is rectovaginal endometriosis a progressive disease? » *Am. J. Obstet. Gynecol.* [En ligne]. novembre 2004. Vol. 191, n°5, p. 1539-1542. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2004.06.104> >
- [24] YAZBECK C., FAUCONNIER A., REYAL F. « Algies pelvi-périnéales et endométriose profonde ». *Mises À Jour En Gynécologie Médicale CNGOF Collège Natl. Gynécologues Obstétriciens Français*. 2005. p. 83-97.
- [25] WITZ C. A., BURNS W. N. « Endometriosis and infertility: is there a cause and effect relationship? » *Gynecol. Obstet. Invest.* 2002. Vol. 53 Suppl 1, p. 2-11.
- [26] CRAMER D. W., MISSMER S. A. « The epidemiology of endometriosis ». *Ann. N. Y. Acad. Sci.* mars 2002. Vol. 955, p. 11-22; discussion 34-36, 396-406.
- [27] MANGTANI P., BOOTH M. « Epidemiology of endometriosis. » *J. Epidemiol. Community Health.* avril 1993. Vol. 47, n°2, p. 84-88.
- [28] SIMPSON J. L., ELIAS S., MALINAK L. R., BUTTRAM V. C. Jr. « Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies ». *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1 juin 1980. Vol. 137, n°3, p. 327-331.
- [29] HEMMINGS R., RIVARD M., OLIVE D. L., POLIQUIN-FLEURY J., GAGNÉ D., HUGO P., GOSSELIN D. « Evaluation of risk factors associated with endometriosis ». *Fertil. Steril.* [En ligne]. juin 2004. Vol. 81, n°6, p. 1513-1521. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.038> > (consulté le 13 novembre 2013)
- [30] GERLINGER C., FAUSTMANN T., HASSALL J. J., SEITZ C. « Treatment of endometriosis in different ethnic populations: a meta-analysis of two clinical trials ». *BMC Womens Heal.* [En ligne]. 19 avril 2012. Vol. 12, p. 9. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6874-12-9> > (consulté le 13 novembre 2013)
- [31] SAMPSON J. « Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity ». *Am J Obstet Gynecol.* 1927. Vol. 14, p. 422-469.
- [32] KRUITWAGEN R. F., POELS L. G., WILLEMSSEN W. N., DE RONDE I. J., JAP P. H., ROLLAND R. « Endometrial epithelial cells in peritoneal fluid during the early follicular phase ». *Fertil. Steril.* février 1991. Vol. 55, n°2, p. 297-303.
- [33] GAZVANI R., TEMPLETON A. « New considerations for the pathogenesis of endometriosis ». *Int. J. Gynecol. Obstet.* [En ligne]. février 2002. Vol. 76, n°2, p. 117-126. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0020-7292\(01\)00577-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0020-7292(01)00577-X) > (consulté le 3 octobre 2013)
- [34] AZOULAY C., DARAI E. « Traitement médicamenteux de l'endométriose (adénomyose exclue) ». *Gynécologie - EMC* [En ligne]. 2005. Vol. 150-a-15. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0246-1064\(05\)43143-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0246-1064(05)43143-6) > (consulté le 3 octobre 2013)
- [35] SELI E., BERKKANOGLU M., ARICI A. « Pathogenesis of endometriosis ». *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* mars 2003. Vol. 30, n°1, p. 41-61.
- [36] MATSUURA K., OHTAKE H., KATABUCHI H., OKAMURA H. « Coelomic metaplasia theory of endometriosis: evidence from in vivo studies and an in vitro experimental model ». *Gynecol. Obstet. Invest.* [En ligne]. 1999. Vol. 47 Suppl 1, p. 18-20; discussion 20-22. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/52855> >
- [37] JAVERT C. T. « The spread of benign and malignant endometrium in the lymphatic system with a note on coexisting vascular involvement ». *Am. J. Obstet. Gynecol.* octobre 1952. Vol. 64, n°4, p. 780-806.
- [38] LANSAC J., MARRET H., LECOMTE P., PÉRON A. *Gynécologie pour le Praticien*. Paris : Elsevier Masson, 2012.
- [39] NISOLLE M., ALVAREZ M.-L., COLOMBO M., FOIDART J.-M. « Pathogenèse de l'endométriose ». *Gynécologie Obstétrique Fertil.* [En ligne]. septembre 2007. Vol. 35, n°9, p. 898-903. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.gyobfe.2007.07.021> > (consulté le 13 octobre 2012)
- [40] BORGHESE B., VAIMAN D., DE ZIEGLER D., CHAPRON C. « Endométriose et génétique : les gènes sont-ils responsables de la maladie ? » *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.* [En ligne]. mai 2010. Vol. 39, n°3, p. 196-207. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2010.03.006> > (consulté le 30 septembre 2013)
- [41] PAILLOCHER N., PARIS L., BOUSSION F., COTICI V., CROUÉ A., ANGLADE E., CATALA L., DESCAMPS P. « Endométrioses ovariens ». *EMC - Gynécologie* [En ligne]. janvier 2006. Vol. 1, n°4, p. 1-8. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0246-1064\(06\)44375-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0246-1064(06)44375-9) > (consulté le 3 octobre 2013)
- [42] TRAN D., LEROY J., DUFORESTEL T., NGUYEN B. « Endométriose externe ». *EMC - Gynécologie* [En ligne]. Vol. 150-a-10. Disponible sur : < <http://www.em-consulte.com/article/1867/endometriose-externe> > (consulté le 3 octobre 2013)
- [43] REDWINE D. B. « The distribution of endometriosis in the pelvis by age groups and fertility ». *Fertil. Steril.* janvier 1987. Vol. 47, n°1, p. 173-175.
- [44] CHAPRON C., DUBUISSON J. *L'endométriose pelvienne profonde : une entité spécifique*. [En ligne]. Paris : CNGOF (conseil national des gynécologues obstétriciens Français), 2002. Disponible sur : < http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2002_GO_185_chapron.pdf > (consulté le 3 octobre 2013)
- [45] AFS. « Revised American Fertility Society classification of endometriosis: 1985 ». *Fertil. Steril.* mars 1985. Vol. 43, n°3, p. 351-352.
- [46] DAMARIO M. A., ROCK J. A. « New considerations for the classification of endometriosis ». *Int. J. Gynaecol. Obstet. Off. Organ Int. Fed. Gynaecol. Obstet.* 1993. Vol. 40 Suppl, p. S9-20.
- [47] PONCELET C., DUCARME G. « Prise en charge de l'endométriose : les bonnes pratiques de la coéloscopie diagnostique ». *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.* [En ligne]. avril 2007. Vol. 36, n°2, p. 135-140. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2006.12.006> > (consulté le 28 septembre 2013)
- [48] BERTHET J. *Traitement de l'endométriose*. [En ligne]. Paris : CNGOF (conseil national des gynécologues obstétriciens Français), 1995. Disponible sur : < http://www.cngof.asso.fr/d_livres/1995_GO_187_berthet.pdf > (consulté le 3 octobre 2013)

- [49] DARAI E., ROUZIER R., DUBERNARD G. « Fertilité et endométriose. » In : *Extr. Mises à Jour En Gynécologie Médicale* [En ligne]. Paris : CNGOF, 2006. p. 185 - 200. Disponible sur : < http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2006_GM_185_darai.pdf > (consulté le 4 octobre 2013)
- [50] COOK A. S., ADAMSON G. D. « The Role of the Endometriosis Fertility Index (EFI) and Endometriosis Scoring Systems in Predicting Infertility Outcomes ». *Curr. Obstet. Gynecol. Reports* [En ligne]. 1 septembre 2013. Vol. 2, n°3, p. 186-194. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1007/s13669-013-0051-x> > (consulté le 11 octobre 2013)
- [51] ADAMSON G. D., PASTA D. J. « Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system ». *Fertil. Steril.* [En ligne]. octobre 2010. Vol. 94, n°5, p. 1609-1615. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.09.035> >
- [52] BELAISCH J. « L'endométriose : une cause fréquente de baisse de fertilité. » *Avenirs Femmes*. 2009. n°18, p. 15 - 19.
- [53] LEMAIRE G. S. « More than just menstrual cramps: symptoms and uncertainty among women with endometriosis ». *J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs.* février 2004. Vol. 33, n°1, p. 71-79.
- [54] GILLAUX C., PANEL P. « Sexe et endométriose. » *Lett. Gynécologue*. février 2012. n°368 369, p. 34 et 35.
- [55] HUCHON C., FAUCONNIER A. « Dossier : Algies pelviennes chroniques et endométriose. » *Lett. Gynécologue*. avril 2010. n°351, p. 14 à 16.
- [56] PANEL P., CHIS C., GAUDIN S., LETOHC A., RAYNAL P., MIKHAYELIAN M., FRALEU B., SANGANA G., ALMERAS C., DUFOUR C., BOIDART F. « Traitement coelioscopique de l'endométriose profonde. À propos de 118 cas ». *Gynécologie Obstétrique Fertil.* [En ligne]. juillet 2006. Vol. 34, n°7-8, p. 583-592. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.gyobfe.2006.06.004> > (consulté le 7 octobre 2012)
- [57] LERIDON H. « La baisse de la fertilité avec l'âge. » In : *INED Inst. Natl. Détudes Démographiques* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2008. Disponible sur : < http://www.ined.fr/fr/tout_savoir_population/fiches_actualite/baisse_fertilite_age/ > (consulté le 12 octobre 2013)
- [58] LACHOWSKY M. « Endométriose et psychosomatique ». *EMC Gynécologie* [En ligne]. Vol. 150-a-60,. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0246-1064\(06\)44362-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0246-1064(06)44362-0) > (consulté le 3 octobre 2013)
- [59] PRAST J., OPPELT P., SHAMIYEH A., SHEBL O., BRANDES I., HAAS D. « Costs of endometriosis in Austria: A survey of direct and indirect costs ». *Arch. Gynecol. Obstet.* [En ligne]. 2013. Vol. 288, n°3, p. 569-576. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-013-2793-0> >
- [60] FOURQUET J., BÂEZ L., FIGUEROA M., IRIARTE R. I., FLORES I. « Quantification of the impact of endometriosis symptoms on health-related quality of life and work productivity ». *Fertil. Steril.* [En ligne]. 2011. Vol. 96, n°1, p. 107-112. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.04.095> >
- [61] LE QUOTIDIEN DU MÉDECIN. « Un Français sur trois recherche de l'information médicale sur Internet ». In : *Quotid. Médecinfr* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2012. Disponible sur : < <http://www.lequotidiendumedecin.fr/information/un-francais-sur-3-recherche-de-l-information-medicale-sur-internet> > (consulté le 13 novembre 2013)
- [62] BERKLEY K. J., RAPKIN A. J., PAPKA R. E. « The pains of endometriosis ». *Science* [En ligne]. 10 juin 2005. Vol. 308, n°5728, p. 1587-1589. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1126/science.1111445> >
- [63] QUIBEL A. *Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'endométriose par les médecins généralistes de Seine-Maritime*. Thèse d'exercice. France : Université de Rouen, 2012.
- [64] VALLET C.-É. *Étude rétrospective du parcours diagnostique des patientes endométriosiques : évaluation de la place du médecin généraliste*. Thèse d'exercice. France : UPEC. Faculté de médecine, 2011. 84 p.
- [65] ESHRE : EUROPEAN SOCIETY OF HUMAN REPRODUCTION AND EMBRYOLOGY. *Management of women with endometriosis (draft version). Guideline of the ESHRE*. Grimbergen : ESHRE, 2013.
- [66] BOUSSION F., LEFEBVRE-LACOEUILLE C., SENTILHES L., JALLE T., CATALA L., DESCAMPS P. « Dossier : Endométriose pelvienne et diagnostic échographique. » *Lett. Gynécologue*. avril 2008. n°331, p. 24 à 28.
- [67] KAPOOR D., ALDERMAN E., HIRAOKA M., DAVILA G. « Endometriosis : practice essentials ». In : *Medscape* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2013. Disponible sur : < <http://emedicine.medscape.com/article/271899-overview> > (consulté le 4 octobre 2013)
- [68] CNGOF. « Comment se déroule une coelioscopie ? » In : *Fiches Inf. Patientes* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2009. Disponible sur : < http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/PUFIC_04.HTM > (consulté le 29 septembre 2013)
- [69] MIHALYI A., GEVAERT O., KYAMA C. M., SIMSA P., POCHET N., DE SMET F., DE MOOR B., MEULEMAN C., BILLEN J., BLANCKAERT N., VODOLAZKAIA A., FULOP V., D'HOOGE T. M. « Non-invasive diagnosis of endometriosis based on a combined analysis of six plasma biomarkers ». *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* [En ligne]. mars 2010. Vol. 25, n°3, p. 654-664. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dep425> >
- [70] OVERTON C., SHAW R. W., MCMILLAN L., DAVIS C. *Atlas of Endometriosis, third edition*. Informa Healthcare.London : CRC Press, 2007. 130 p.ISBN : 9781439804766.
- [71] LE MONITEUR DES PHARMACIES. « L'endométriose ». 6 septembre 2003. Vol. 95, n°2500 cahier II, p. 16.
- [72] *Vidal 2013 le dictionnaire*. Issy-les-Moulineaux : Vidal, 2013. ISBN : 978-2850912030.
- [73] VIDAL RECOS 2013. « Dysménorrhées - Traitements - Vidal.fr ». [s.l.] : [s.n.], 2013. Disponible sur : < <http://contenu.univadis.fr/vidal/recommandations/1713/dysmenorrhées/traitements/> > (consulté le 5 octobre 2013)
- [74] AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ. « Nimésulide : restriction des indications thérapeutiques - ANSM ». In : *ANSM Sinformer* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2012. Disponible sur : < <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nimesulide-restriction-des-indications-therapeutiques-suite-a-une-reevaluation-europeenne-du-rapport-benefice-risque-Lettre-aux-professionnels-de-sante> > (consulté le 5 octobre 2013)

- [75] MARJORIBANKS J., PROCTOR M., FARQUHAR C., DERKS R. S. « Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea ». In : THE COCHRANE COLLABORATION, MARJORIBANKS J, Éd. *Cochrane Database Syst. Rev.* [En ligne]. Chichester, UK : John Wiley & Sons, Ltd, 2010. Disponible sur : < <http://summaries.cochrane.org/CD001751/nonsteroidal-anti-inflammatory-drugs-for-dysmenorrhoea> > (consulté le 5 octobre 2013)
- [76] VIDAL 2013. « AINS (traitement par) - Vidal.fr ». [s.l.] : [s.n.], 2013. Disponible sur : < http://contenu.univadis.fr/vidal/recommandations/4022/ains_traitement_par/a_savoir/ > (consulté le 5 octobre 2013)
- [77] ALLEN C., HOPEWELL S., PRENTICE A., GREGORY D. « Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis ». In : THE COCHRANE COLLABORATION, ALLEN C, Éd. *Cochrane Database Syst. Rev.* [En ligne]. Chichester, UK : John Wiley & Sons, Ltd, 2009. Disponible sur : < http://www.cochrane.fr/index.php?option=com_k2&view=item&id=3739:medicaments-anti-inflammatoires-non-steroidiens-contre-la-douleur-chez-les-femmes-atteintes-dune-endometriose > (consulté le 28 septembre 2013)
- [78] C. JAMIN. « Sait-on ce qu'est un bon ou un mauvais progestatif ? » In : *Journées Tech. Avancées En Gynécologie Obstétrique PMA* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2006. Disponible sur : < http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=1179 > (consulté le 29 septembre 2013)
- [79] LAURENT M. « Progestatifs et anti-androgènes ». In : *Extr. Mises À Jour En Gynécologie Obstétrique*. Paris : CNGOF, 1996.
- [80] BLANC B., CRAVELLO L., ROGER V., BRETTELLE F., AGOSTINI A. « Les progestatifs chez la femme de 40 ans. » In : *Journées Tech. Avancées En Gynécologie Obstétrique PMA* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2003. Disponible sur : < http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=824 > (consulté le 6 octobre 2013)
- [81] COUZINET B. « La contraception progestative. Médecine thérapeutique. Volume 6, Numéro 5, 399-404, Mai 2000, Biologie. » In : *John Libbey Eurotext Éditions Médicales Sci.* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2000. Disponible sur : < <http://www.jle.com/e-docs/00/02/C0/FA/article.phtml> > (consulté le 6 octobre 2013)
- [82] WALCH K., UNFRIED G., HUBER J., KURZ C., VAN TROTSENBURG M., PERNICKA E., WENZL R. « Implanon versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis--a pilot study ». *Contraception* [En ligne]. janvier 2009. Vol. 79, n°1, p. 29-34. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2008.07.017> >
- [83] BELAISCH J. « Inhibition gonadotrope et endométriose. Comment lutter contre les dogmes s'ils sont erronés ? » *Gynécologie Obstétrique Fertil.* [En ligne]. novembre 2009. Vol. 37, n°11-12, p. 857-862. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.gyobfe.2009.09.011> > (consulté le 13 octobre 2012)
- [84] BROWN J., KIVES S., AKHTAR M. « Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis ». In : THE COCHRANE COLLABORATION, BROWN J, Éd. *Cochrane Database Syst. Rev.* [En ligne]. Chichester, UK : John Wiley & Sons, Ltd, 2012. Disponible sur : < http://www.cochrane.fr/index.php?option=com_k2&view=item&id=778:progestagenes-et-antiprogestagenes-pour-le-traitement-de-la-douleur-associee-a-lendometriose > (consulté le 28 septembre 2013)
- [85] ANSM : AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ. « Contraceptifs oraux combinés (COC) et risque de thrombose veineuse : Préférer les pilules de deuxième génération contenant du lévonorgestrel - Lettre aux professionnels de santé - ». In : ANSM [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2012. Disponible sur : < [http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Contraceptifs-oraux-combines-COC-et-risque-de-thrombose-veineuse-Preferer-les-pilules-de-deuxieme-generation-contenant-du-levonorgestrel-Lettre-aux-professionnels-de-sante/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Contraceptifs-oraux-combines-COC-et-risque-de-thrombose-veineuse-Preferer-les-pilules-de-deuxieme-generation-contenant-du-levonorgestrel-Lettre-aux-professionnels-de-sante/(language)/fre-FR) > (consulté le 6 octobre 2013)
- [86] DAVIS L.-J., KENNEDY S. S., MOORE J., PRENTICE A. « Oral contraceptives for pain associated with endometriosis ». In : *Cochrane Database Syst. Rev.* [En ligne]. [s.l.] : John Wiley & Sons, Ltd, 1996. Disponible sur : < <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001019.pub2/abstract> > (consulté le 28 septembre 2013) ISBN : 1465-1858.
- [87] SELAK V., FARQUHAR C., PRENTICE A., SINGLA A. « Danazol for pelvic pain associated with endometriosis ». *Cochrane Database Syst. Rev.* [En ligne]. 2007. n°4, Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000068.pub2> >
- [88] HEDON B., LAFFARGUE F., BENOS P., DECHAUD H., ROUSSEAU O., LEFEBVRE P., BRINGER J. « Agonistes de la GnRH en gynécologie. EMC 85-A-30. » In : *EM-Consulte* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 1995. Disponible sur : < <http://www.em-consulte.com/article/1855/agonistes-de-la-gnrh-en-gynecologie> > (consulté le 6 octobre 2013)
- [89] BELAISCH J. « Une nouvelle conception du traitement de l'endométriose - Le Généraliste ». In : *Le généraliste.fr* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2009. Disponible sur : < http://www.legeneraliste.fr/layout/Rub_FMC.cfm?espace=FMC&id_etiquette=M16&id_article=23608 > (consulté le 6 octobre 2013)
- [90] CANIS M., JARDON K., RABISCHONG B., BOURDEL N., BOTCHORISHVILI R., POULY J., MAGE G. « Stratégie thérapeutique dans l'endométriose ». *Pelvi-Périnéologie* [En ligne]. 2009. Vol. 4, n°4, p. 283 à 290. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1007/s11608-009-0268-3> > (consulté le 13 octobre 2012)
- [91] HART R. J., HICKEY M., MAOURIS P., BUCKETT W. « Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata ». In : *Cochrane Database Syst. Rev.* [En ligne]. [s.l.] : John Wiley & Sons, Ltd, 1996. Disponible sur : < <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004992.pub3/abstract> > (consulté le 28 septembre 2013) ISBN : 1465-1858.
- [92] AUDEBERT A. « Prévention des adhérences postopératoires : spécificités dans l'endométriose. » In : *Extr. Mises À Jour En Gynécologie Obstétrique*. Paris : Collège national des gynécologues et obstétriciens Français, 2006. p. 201-222.
- [93] AUDEBERT A. « Endométriose et infertilité : place du traitement médical ». In : *Journées Tech. Avancées En Gynécologie Obstétrique PMA* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 1999. Disponible sur : < http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=164 > (consulté le 29 septembre 2013)

- [94] FURNESS S., YAP C., FARQUHAR C., CHEONG Y. C. « Pre and post-operative medical therapy for endometriosis surgery ». In : THE COCHRANE COLLABORATION, FURNESS S, Éd. *Cochrane Database Syst. Rev.* [En ligne]. Chichester, UK : John Wiley & Sons, Ltd, 2004. Disponible sur : < http://www.cochrane.fr/index.php?option=com_k2&view=item&id=3727:traitement-medical-pre-et-post-operatoire-pour-la-chirurgie-de-l'endometriose > (consulté le 28 septembre 2013)
- [95] AUBENY E., HALLEZ J. « Actualités et perspectives d'avenir de l'imagerie des endométrioses. » In : *Journées Tech. Avancées En Gynécologie Obstétrique PMA* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 1996. Disponible sur : < http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=479 > (consulté le 29 septembre 2013)
- [96] SALVAT J. « Diagnostic et suivi de l'endométriose en consultation : nouveautés ». *Gynécologie Obstétrique Fertil.* [En ligne]. septembre 2001. Vol. 29, n°9, p. 616-623. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1297-9589\(01\)00194-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1297-9589(01)00194-1) > (consulté le 13 octobre 2012)
- [97] PILLON F. « L'assistance médicale à la procréation ». *Actual. Pharm.* [En ligne]. janvier 2012. Vol. 51, n°512, p. 19-21. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0515-3700\(12\)71121-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0515-3700(12)71121-7) > (consulté le 14 octobre 2012)
- [98] MOKBEL K. « The evolving role of aromatase inhibitors in breast cancer ». *Int. J. Clin. Oncol.* [En ligne]. octobre 2002. Vol. 7, n°5, p. 279-283. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1007/s101470200040> >
- [99] CHRISTIN-MAITRE S. *Le traitement médical de l'endométriose*. Collège national des gynécologues et obstétriciens Français.Paris : CNGOF, 2006. 5 p.(Extrait des mises à jour en gynécologie et obstétrique).
- [100] NOTHNICK W. « The emerging use of aromatase inhibitors for endometriosis treatment ». *Reprod. Biol. Endocrinol.* [En ligne]. 2011. Vol. 9, n°1, p. 1-8. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7827-9-87> > (consulté le 14 octobre 2012)
- [101] RACINE A.-C., LEGRAND E., LEFEBVRE-LACOEUILLE C., HOPPE E., CATALA L., SENTILHES L., DESCAMPS P. « Traitement de l'endométriose par les inhibiteurs de l'aromatase : efficacité thérapeutique et conséquences osseuses ». *Gynécologie Obstétrique Fertil.* [En ligne]. mai 2010. Vol. 38, n°5, p. 318-323. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.gyobfe.2010.03.005> > (consulté le 7 octobre 2012)
- [102] CHABBERT-BUFFET N., DVOURÉTECHENSKAIA O., JABLONSKI C., BOUCHARD P. « Utilisation clinique des modulateurs sélectifs du récepteur de la progestérone ». *Médecine Thérapeutique Médecine Reprod.* 1 mars 2005. Vol. 7, n°2, p. 100-108.
- [103] REPROS THERAPEUTICS INC. « PROELLEX ». In : *Repros Ther.* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2013. Disponible sur : < <http://www.reprosr.com/proellex.php> > (consulté le 7 octobre 2013)
- [104] CHABBERT-BUFFET N. « Modulateurs du récepteur de la progestérone ». *EMC Gynécologie* [En ligne]. 2009. n°Article 90-A-10,. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0246-1064\(09\)44671-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0246-1064(09)44671-1) > (consulté le 7 octobre 2013)
- [105] BULUN S. E., MONSAVAIS D., PAVONE M. E., DYSON M., XUE Q., ATTAR E., TOKUNAGA H., SU E. J. « Role of estrogen receptor- β in endometriosis ». *Semin. Reprod. Med.* [En ligne]. janvier 2012. Vol. 30, n°1, p. 39-45. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1299596> >
- [106] KULAK J. Jr, FISCHER C., KOMM B., TAYLOR H. S. « Treatment with bazedoxifene, a selective estrogen receptor modulator, causes regression of endometriosis in a mouse model ». *Endocrinology* [En ligne]. août 2011. Vol. 152, n°8, p. 3226-3232. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1210/en.2010-1010> >
- [107] WANG Z., YOSHIDA S., NEGORO K., KENNEDY S., BARLOW D., MARUO T. « Polymorphisms in the estrogen receptor beta gene but not estrogen receptor alpha gene affect the risk of developing endometriosis in a Japanese population ». *Fertil. Steril.* [En ligne]. juin 2004. Vol. 81, n°6, p. 1650-1656. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.02.094> >
- [108] YAZBECK C. *Traitement médical de l'endométriose* [En ligne]. Paris : Les entretiens de Bichat, 2013. (Entretiens de Bichat). Disponible sur : < http://www.lesentretiensdebichat.com/Media/publications/med_gynecologie_yazbeck_v2_wmk.pdf > (consulté le 7 octobre 2013)
- [109] DIAMOND M. P., CARR B., DMOWSKI W. P., KOLTUN W., O'BRIEN C., JIANG P., BURKE J., JIMENEZ R., GARNER E., CHWALISZ K. « Elagolix Treatment for Endometriosis-Associated Pain: Results from a Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study ». *Reprod. Sci. Thousand Oaks Calif* [En ligne]. 24 juillet 2013. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1177/1933719113497292> >
- [110] CHANG M.-Y., HSIEH C.-L., SHIAU C.-S., HSIEH T.-T., CHIANG R.-D., CHAN C.-H. « Ultrasound-Guided Aspiration and Ethanol Sclerotherapy (EST) for Treatment of Cyst Recurrence in Patients after Previous Endometriosis Surgery: Analysis of Influencing Factors Using a Decision Tree ». *J. Minim. Invasive Gynecol.* [En ligne]. septembre 2013. Vol. 20, n°5, p. 595-603. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2013.03.004> > (consulté le 3 octobre 2013)
- [111] YAZBECK C., MADELENAT P., AYEL J. P., JACQUESSON L., BONTOUX L. M., SOLAL P., HAZOUT A. « Ethanol sclerotherapy: a treatment option for ovarian endometriomas before ovarian stimulation ». *Reprod. Biomed. Online.* juillet 2009. Vol. 19, n°1, p. 121-125.
- [112] GATTA G., PARLATO V., DI GREZIA G., PORTO A., CAPPABIANCA S., GRASSI R., ROTONDO A. « Ultrasound-guided aspiration and ethanol sclerotherapy for treating endometrial cysts ». *Radiol. Med. (Torino)* [En ligne]. décembre 2010. Vol. 115, n°8, p. 1330-1339. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1007/s11547-010-0586-0> >
- [113] MESSALLI E. M., COBELLIS G., PECORI E., PIERNO G., SCAFFA C., STRADELLA L., COBELLIS L. « Alcohol sclerosis of endometriomas after ultrasound-guided aspiration ». *Minerva Ginecol.* août 2003. Vol. 55, n°4, p. 359-362.
- [114] COBELLIS L., RAZZI S., DE SIMONE S., SARTINI A., FAVA A., DANERO S., GIOFFRÈ W., MAZZINI M., PETRAGLIA F. « The treatment with a COX-2 specific inhibitor is effective in the management of pain related to endometriosis ». *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* [En ligne]. 10 septembre 2004. Vol. 116, n°1, p. 100-102. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2004.02.007> >
- [115] ANSM : AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ. *Sécurité d'emploi des coxibs* [En ligne]. Paris : ANSM, 2013. Disponible sur : <

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7e0c0c79c628f673282dc3a76af0da8a.pdf > (consulté le 7 octobre 2013)

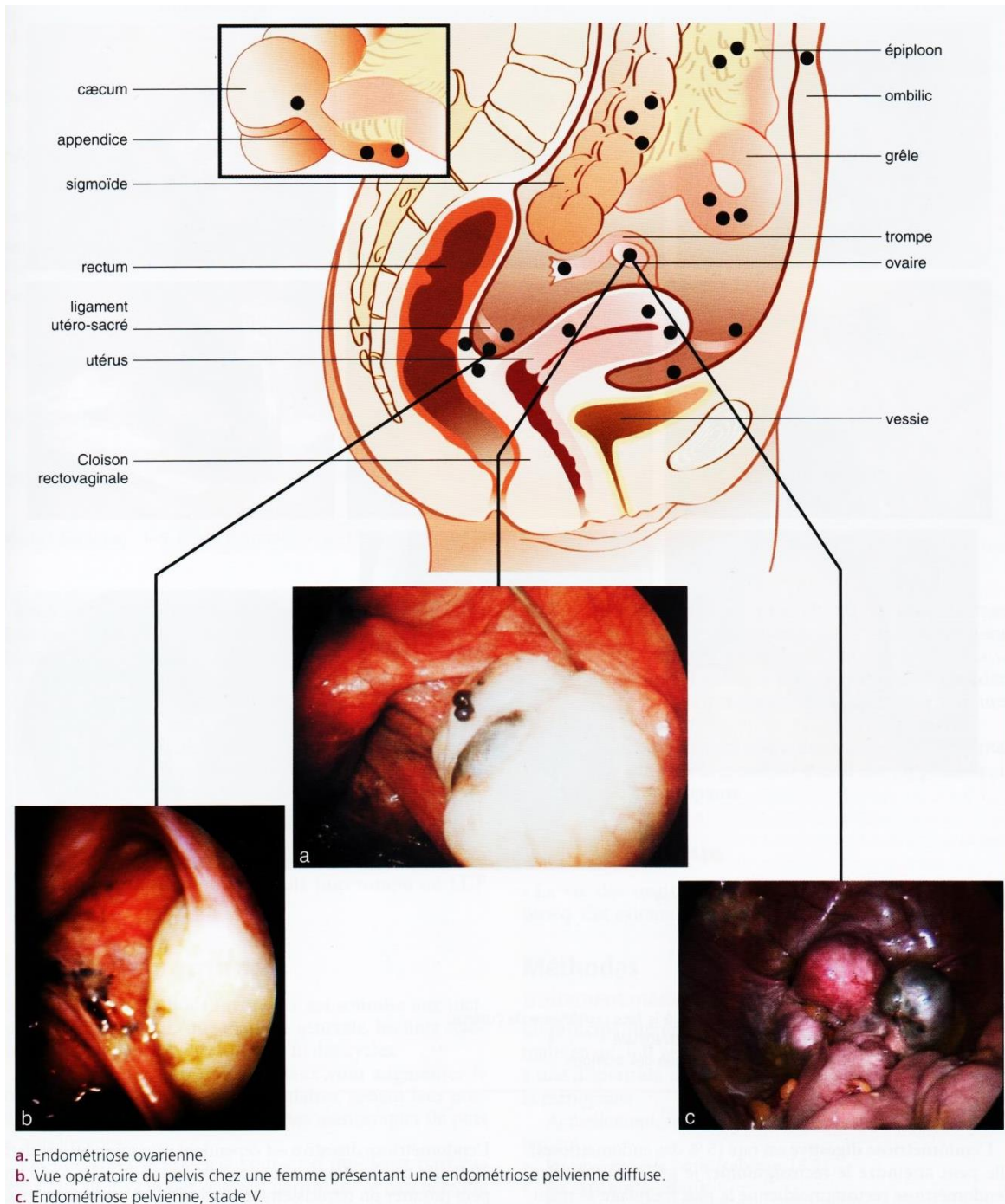
- [116] THOMAS E. J., COOKE I. D. « Impact of gestrinone on the course of asymptomatic endometriosis. » *Br. Med. J. Clin. Res. Ed.* 31 janvier 1987. Vol. 294, n°6567, p. 272-274.
- [117] SANOFI. « Dimétriose - Summary of Product Characteristics (SPC) ». In : *Electron. Med. Compend.* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2013. Disponible sur : < http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/674/SPC#CLINICAL_PARTS > (consulté le 8 octobre 2013)
- [118] RUIZ-VELASCO V., ARCEO J. R., ARMESTO A. « Comparative efficacy of gestrinone and danazol in infertile women with endometriosis ». *Int. J. Fertil. Menopausal Stud.* février 1993. Vol. 38, n°1, p. 22-27.
- [119] IGARASHI M. « A new therapy for pelvic endometriosis and uterine adenomyosis: local effect of vaginal and intrauterine danazol application ». *Asia-Ocean. J. Obstet. Gynaecol. AFOG.* mars 1990. Vol. 16, n°1, p. 1-12.
- [120] BHATTACHARYA S. M., TOLASARIA A., KHAN B. « Vaginal danazol for the treatment of endometriosis-related pelvic pain ». *Int. J. Gynaecol. Obstet. Off. Organ Int. Fed. Gynaecol. Obstet.* [En ligne]. décembre 2011. Vol. 115, n°3, p. 294-295. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2011.06.021> >
- [121] RAZZI S., LUISI S., CALONACI F., ALTOMARE A., BOCCHI C., PETRAGLIA F. « Efficacy of vaginal danazol treatment in women with recurrent deeply infiltrating endometriosis ». *Fertil. Steril.* [En ligne]. octobre 2007. Vol. 88, n°4, p. 789-794. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.12.077> >
- [122] BECKER C. M., SAMPSON D. A., SHORT S. M., JAVAHERIAN K., FOLKMAN J., D'AMATO R. J. « Short synthetic endostatin peptides inhibit endothelial migration in vitro and endometriosis in a mouse model ». *Fertil. Steril.* [En ligne]. janvier 2006. Vol. 85, n°1, p. 71-77. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.07.1290> >
- [123] KARP G. *Biologie cellulaire et moléculaire.* John Wiley and sons, Inc.Bruxelles : De Boeck Supérieur, 2004. 880 p., 2ème édition)ISBN : 9782804145378.
- [124] ZHANG T. T., FANG X. L., GANG J. « Endostatin gene therapy for endometriosis in rats ». *J. Int. Med. Res.* 2012. Vol. 40, n°5, p. 1840-1849.
- [125] ZULFIKAROGLU E., KILIC S., ISLIMYE M., AYDIN M., ZERGEROGLU S., BATIOGLU S. « Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy on endometriosis in an experimental rat model ». *Arch. Gynecol. Obstet.* [En ligne]. avril 2011. Vol. 283, n°4, p. 799-804. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-010-1434-0> >
- [126] BARRIER B. F., BATES G. W., LELAND M. M., LEACH D. A., ROBINSON R. D., PROPST A. M. « Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy in the treatment of spontaneous endometriosis in baboons ». *Fertil. Steril.* [En ligne]. mars 2004. Vol. 81 Suppl 1, p. 775-779. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.09.034> >
- [127] LU D., SONG H., SHI G. « Anti-TNF- α treatment for pelvic pain associated with endometriosis ». In : THE COCHRANE COLLABORATION, SHI G, Éd. *Cochrane Database Syst. Rev.* [En ligne]. Chichester, UK : John Wiley & Sons, Ltd, 2010. Disponible sur : < http://www.cochrane.fr/index.php?option=com_k2&view=item&id=3781:traitement-anti-tnf-de-la-douleur-pelvienne-associee-a-lendometriose > (consulté le 28 septembre 2013)
- [128] LU D., SONG H., LI Y., CLARKE J., SHI G. « Pentoxifylline for endometriosis ». In : THE COCHRANE COLLABORATION, SHI G, Éd. *Cochrane Database Syst. Rev.* [En ligne]. Chichester, UK : John Wiley & Sons, Ltd, 2012. Disponible sur : < http://www.cochrane.fr/index.php?option=com_k2&view=item&id=850:la-pentoxifylline-dans-lendometriose > (consulté le 28 septembre 2013)
- [129] JANA S., RUDRA D. S., PAUL S., SNEHASIKTA S. « Curcumin delays endometriosis development by inhibiting MMP-2 activity ». *Indian J. Biochem. Biophys.* octobre 2012. Vol. 49, n°5, p. 342-348.
- [130] AKKAYA P., ONALAN G., HABERAL N., BAYRAKTAR N., MÜLAYIM B., ZEYNELOGLU H. B. « Doxycycline causes regression of endometriotic implants: a rat model ». *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* [En ligne]. août 2009. Vol. 24, n°8, p. 1900-1908. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dep106> >
- [131] DELGADO-ROSAS F., GÓMEZ R., FERRERO H., GAYTAN F., GARCIA-VELASCO J., SIMÓN C., PELLICER A. « The effects of ergot and non-ergot-derived dopamine agonists in an experimental mouse model of endometriosis ». *Reprod. Camb. Engl.* [En ligne]. novembre 2011. Vol. 142, n°5, p. 745-755. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1530/REP-11-0223> >
- [132] NOVELLA-MAESTRE E., CARDA C., RUIZ-SAURI A., GARCIA-VELASCO J. A., SIMON C., PELLICER A. « Identification and quantification of dopamine receptor 2 in human eutopic and ectopic endometrium: a novel molecular target for endometriosis therapy ». *Biol. Reprod.* [En ligne]. novembre 2010. Vol. 83, n°5, p. 866-873. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.110.084392> >
- [133] BILIBIO J. P., MATTE U., DE CONTO E., GENRO V. K., SOUZA C. A., CUNHA-FILHO J. S. « Dopamine receptor D2 genotype (3438) is associated with moderate/severe endometriosis in infertile women in Brazil ». *Fertil. Steril.* [En ligne]. avril 2013. Vol. 99, n°5, p. 1340-1345. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.11.036> >
- [134] ONER G., OZCELIK B., OZGUN M. T., SERIN I. S., OZTURK F., BASBUG M. « The effects of metformin and letrozole on endometriosis and comparison of the two treatment agents in a rat model ». *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* [En ligne]. avril 2010. Vol. 25, n°4, p. 932-937. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deq016> >
- [135] YILMAZ B., SUCAK A., KILIC S., AKSAKAL O., AKSOY Y., LORTLAR N., SUT N., GUNGOR T. « Metformin regresses endometriotic implants in rats by improving implant levels of superoxide dismutase, vascular endothelial growth factor, tissue inhibitor of metalloproteinase-2, and matrix metalloproteinase-9 ». *Am. J. Obstet. Gynecol.* [En ligne]. avril 2010. Vol. 202, n°4, p. 368.e1-8. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2009.10.873> >

- [136] SOKALSKA A., CRESS A., BRUNER-TRAN K. L., OSTEEEN K. G., TAYLOR H. S., ORTEGA I., DULEBA A. J. « Simvastatin decreases invasiveness of human endometrial stromal cells ». *Biol. Reprod.* [En ligne]. juillet 2012. Vol. 87, n°1, p. 2, 1-6. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.111.098806> >
- [137] CAKMAK H., BASAR M., SEVAL-CELIK Y., OSTEEEN K. G., DULEBA A. J., TAYLOR H. S., LOCKWOOD C. J., ARICI A. « Statins inhibit monocyte chemotactic protein 1 expression in endometriosis ». *Reprod. Sci. Thousand Oaks Calif* [En ligne]. juin 2012. Vol. 19, n°6, p. 572-579. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1177/1933719111430998> >
- [138] SOKALSKA A., WONG D. H., CRESS A., PIOTROWSKI P. C., RZEP CZYNSKA I., VILLANUEVA J., DULEBA A. J. « Simvastatin induces apoptosis and alters cytoskeleton in endometrial stromal cells ». *J. Clin. Endocrinol. Metab.* [En ligne]. juillet 2010. Vol. 95, n°7, p. 3453-3459. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-0072> >
- [139] BRUNER-TRAN K. L., OSTEEEN K. G., DULEBA A. J. « Simvastatin protects against the development of endometriosis in a nude mouse model ». *J. Clin. Endocrinol. Metab.* [En ligne]. juillet 2009. Vol. 94, n°7, p. 2489-2494. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-2802> >
- [140] ZHOU Y., JORGENSEN E. M., GAN Y., TAYLOR H. S. « Cigarette smoke increases progesterone receptor and homeobox A10 expression in human endometrium and endometrial cells: a potential role in the decreased prevalence of endometrial pathology in smokers ». *Biol. Reprod.* [En ligne]. juin 2011. Vol. 84, n°6, p. 1242-1247. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.110.087494> >
- [141] SESTI F., CAPOZZOLO T., PIETROPOLLI A., COLLALTI M., BOLLEA M. R., PICCIONE E. « Dietary therapy: a new strategy for management of chronic pelvic pain ». *Nutr. Res. Rev.* [En ligne]. 25 octobre 2010. p. 1-8. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1017/S0954422410000272> >
- [142] SESTI F., PIETROPOLLI A., CAPOZZOLO T., BROCCOLI P., PIERANGELI S., BOLLEA M. R., PICCIONE E. « Hormonal suppression treatment or dietary therapy versus placebo in the control of painful symptoms after conservative surgery for endometriosis stage III-IV. A randomized comparative trial ». *Fertil. Steril.* [En ligne]. décembre 2007. Vol. 88, n°6, p. 1541-1547. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.01.053> >
- [143] FLOWER A., LIU J. P., LEWITH G., LITTLE P., LI Q. « Chinese herbal medicine for endometriosis ». In : THE COCHRANE COLLABORATION, FLOWER A, Éd. *Cochrane Database Syst. Rev.* [En ligne]. Chichester, UK : John Wiley & Sons, Ltd, 2012. Disponible sur : < http://www.cochrane.fr/index.php?option=com_k2&view=item&id=1032:les-plantes-medicinales-chinoises-pour-lendometrieose > (consulté le 28 septembre 2013)
- [144] ZHU X., HAMILTON K. D., MCNICOL E. D. « Acupuncture for pain in endometriosis ». In : THE COCHRANE COLLABORATION, ZHU X, Éd. *Cochrane Database Syst. Rev.* [En ligne]. Chichester, UK : John Wiley & Sons, Ltd, 2011. Disponible sur : < http://www.cochrane.fr/index.php?option=com_k2&view=item&id=3779:acupuncture-pour-la-douleur-associee-a-lendometrieose > (consulté le 28 septembre 2013)
- [145] BELAISCH J. « Apports du traitement médical et des investigations paracliniques dans le traitement chirurgical de l'endométriose. E-mémoires de l'académie nationale de chirurgie. » In : *Académie Natl. Chir.* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2010. Disponible sur : < http://www.academie-chirurgie.fr/ememoires/005_2010_9_4_082x087.pdf > (consulté le 21 septembre 2013)
- [146] NICOLET C. « L'endométriose, une maladie complexe, mal connue et au diagnostic tardif. » *Quotid. Pharm.* 05 2013.
- [147] BONTEMPS F. *Le conseil à l'officine dans la poche*. Septième édition revue et corrigée. Rueil-Malmaison : Le Moniteur des pharmacies, 2012. 153 p. ISBN : 9791090018341.
- [148] CLERE N. « Les dysménorrhées, quel conseil à l'officine ? » *Actual. Pharm.* [En ligne]. avril 2010. Vol. 49, n°495, p. 40-41. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0515-3700\(10\)70676-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0515-3700(10)70676-5) > (consulté le 14 octobre 2012)
- [149] PROCTOR M., MURPHY P. A. « Herbal and dietary therapies for primary and secondary dysmenorrhoea ». In : *Cochrane Database Syst. Rev.* [En ligne]. [s.l.] : John Wiley & Sons, Ltd, 1996. Disponible sur : < <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002124/abstract> > (consulté le 28 septembre 2013) ISBN : 1465-1858.
- [150] ARNAL-SCHNEBELEN B. « Algoménorrhée (dysménorrhée) et phytothérapie ». *Phytothérapie* [En ligne]. 2004. Vol. 2, n°2, p. 47-52. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1007/s10298-004-0014-5> > (consulté le 13 octobre 2012)
- [151] CESP Pharm. « Rôles du pharmacien ». In : *CESP Pharm. Ordre Pharm.* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2008. Disponible sur : < <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/L-education-pour-la-sante/Role-du-pharmacien> > (consulté le 14 octobre 2013)
- [152] FAURE S. « Carnet de formation pharmaceutique continue : Aspects pratiques et rôle éducatif du pharmacien dans la contraception. » *Actual. Pharm.* 2012. Vol. module 27, n°518, p. 23.
- [153] LACROIX D., BONTEMPS F. « Les maux gynécologiques. » *Monit. Pharm.* juin 2012. Vol. cahier 2, n°2939, p. 16.
- [154] LESTELLE M. « Comment se passe une coelioscopie ? » *Monit. Pharm.* juillet 2011. Vol. cahier 1, n°2890, p. 65.
- [155] CHAÎNE THERMALE DU SOLEIL. « Cure Spécifique Endométriose - Challes-les-Eaux ». [s.l.] : [s.n.], 2013. Disponible sur : < <http://www.chainethermale.fr/cures-thermales/cures-specifiques/cure-specifique-endometrieose/challes-les-eaux-cure-specifique-endometrieose.html> > (consulté le 21 octobre 2013)
- [156] GUO S.-W. « An overview of the current status of clinical trials on endometriosis: issues and concerns ». *Fertil. Steril.* [En ligne]. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.08.050> > (consulté le 14 octobre 2013)

Table des annexes

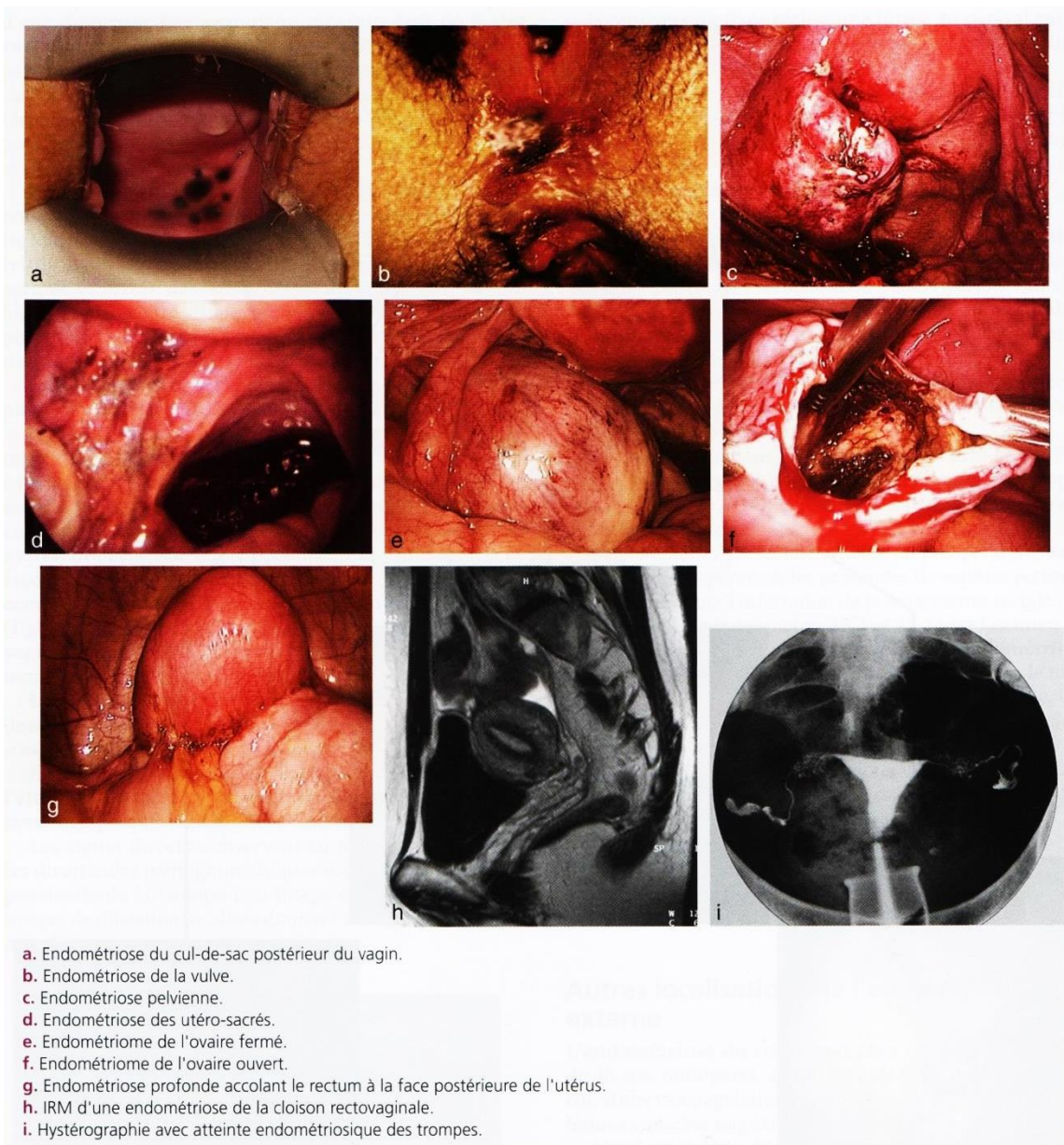
<i>Annexe 1. Endométriose externe, localisations [38].....</i>	<i>123</i>
<i>Annexe 2. Endométriose externe, illustrations [38].....</i>	<i>124</i>
<i>Annexe 3. Classification r-AFS (Revised American Fertility Society) [45].....</i>	<i>125</i>

Annexe 1. Endométriose externe, localisations [38]



a. Endométriose ovarienne.
b. Vue opératoire du pelvis chez une femme présentant une endométriose pelvienne diffuse.
c. Endométriose pelvienne, stade V.

Annexe 2. Endométriose externe, illustrations [38]



Annexe 3. Classification r-AFS (Revised American Fertility Society) [45]



THE AMERICAN FERTILITY SOCIETY REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS

Patient's Name _____ Date _____

Stage I (Minimal) - 1-5
 Stage II (Mild) - 6-15
 Stage III (Moderate) - 16-40
 Stage IV (Severe) - > 40
 Total _____

Laparoscopy _____ Laparotomy _____ Photography _____

Recommended Treatment _____

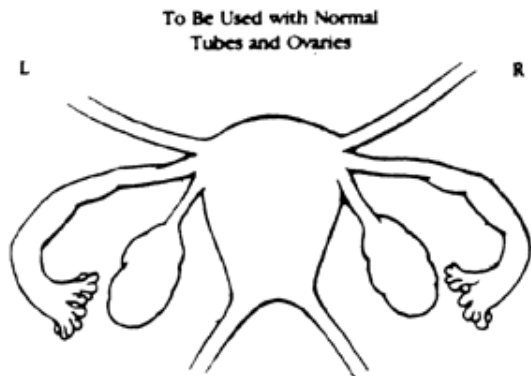
Prognosis _____

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

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

Additional Endometriosis: _____

Associated Pathology: _____



EXAMPLES & GUIDELINES





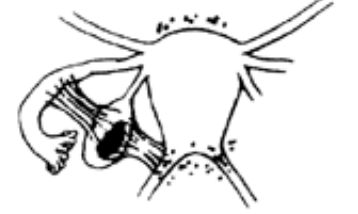

STAGE I (MINIMAL)	STAGE II (MILD)	STAGE III (MODERATE)
		
PERITONEUM Superficial Endo - 1-3cm - 2 R. OVARY Superficial Endo - < 1cm - 1 Filmy Adhesions - < 1/3 - 1 TOTAL POINTS - 4	PERITONEUM Deep Endo - > 3cm - 6 R. OVARY Superficial Endo - < 1cm - 1 Filmy Adhesions - < 1/3 - 1 L. OVARY Superficial Endo - < 1cm - 1 TOTAL POINTS - 9	PERITONEUM Deep Endo - > 3cm - 6 CULDESAC Partial Obliteration - 4 L. OVARY Deep Endo - 1-3cm - 16 TOTAL POINTS - 26
STAGE III (MODERATE)	STAGE IV (SEVERE)	STAGE IV (SEVERE)
		
PERITONEUM Superficial Endo - > 3cm - 3 R. TUBE Filmy Adhesions - < 1/3 - 1 R. OVARY Filmy Adhesions - < 1/3 - 1 L. TUBE Dense Adhesions - < 1/3 - 16* L. OVARY Deep Endo - < 1 cm - 4 Dense Adhesions - < 1/3 - 4 TOTAL POINTS - 29	PERITONEUM Superficial Endo - > 3cm - 3 L. OVARY Deep Endo - 1-3cm - 32** Dense Adhesions - < 1/3 - 8** L. TUBE Dense Adhesions - < 1/3 - 8** TOTAL POINTS - 51 *Point assignment changed to 16 **Point assignment doubled	PERITONEUM Deep Endo - > 3cm - 6 CULDESAC Complete Obliteration - 40 R. OVARY Deep Endo - 1-3cm - 16 Dense Adhesions - < 1/3 - 4 L. TUBE Dense Adhesions - > 2/3 - 16 L. OVARY Deep Endo - 1-3cm - 16 Dense Adhesions - > 2/3 - 16 TOTAL POINTS - 114

Table des illustrations

Figure 1 : Ovaire et trompe droite [2].....	15
Figure 2 : Coupe frontale de l'utérus, du vagin et de la vulve [3].....	16
Figure 3 : Appareil génital féminin (vascularisation et rapports) [3].....	17
Figure 4 : Régulations hypothalamiques et hypophysaires de la sécrétion ovarienne et effet feedback négatif [4].....	21
Figure 5 : Profils hormonaux, courbe de température et maturation endométriale au cours du cycle menstruel [4]	21
Figure 6 : Corrélations entre la morphologie, les récepteurs des œstrogènes et de la progestérone, et des protéines pendant le cycle menstruel [8].....	24
Figure 7 : Endomètre en début de phase proliférative : les glandes sont rectilignes (x 32) [4].....	25
Figure 8 : Endomètre en phase proliférative : au sein de l'épithélium qui présente un aspect pseudostratifié, des mitoses sont observées (flèches) (x 400) [4]	25
Figure 9 : Endomètre en début de phase sécrétoire : glandes contournées et vacuoles de sécrétion au pôle basal des cellules (flèches) (x 100) [4].....	27
Figure 10 : Endomètre en fin de phase sécrétoire : vacuoles de sécrétion au pôle apical (flèches) et nombreuses artéριοles (astérisques) (x 200) [4]	27
Figure 11 : Physiopathologie des dysménorrhées [11].....	29
Figure 12 : Facteurs de risque de l'endométriose [12] [20] [21] [26]	32
Figure 13 : Hypothèses physiopathologiques [20].....	35
Figure 14 : Physiopathologie de l'endométriose ovarienne et péritonéale [12].....	39
Figure 15 : Fréquence des localisations pelviennes en fonction de l'âge ; 132 cas [43]	40
Figure 16 : Score EFI (Endometriosis Fertility Index) [50].....	44
Figure 17 : Pourcentage de grossesse estimé en fonction du score EFI [50].....	44
Figure 18 : Fréquence des symptômes liés à l'endométriose pendant les 12 derniers mois	46
Figure 19 : Fréquences des symptômes les plus souvent ressentis par les femmes endométriosiques [24].....	46
Figure 20 : Mécanismes physiopathologiques possibles de l'infertilité dans l'endométriose [12]....	51
Figure 21 : Interrogatoire à visée diagnostique [13] [65].....	53
Figure 22 : Diagnostic différentiel de la douleur pelvienne [21].....	56
Figure 23 : Quelles sont les classes thérapeutiques utilisées dans l'endométriose ? [71]	60

Figure 24 : AINS disponibles en France et ayant une indication dans les dysménorrhées [72].....	61
Figure 25 : AINS et endométriose [34].....	64
Figure 26 : Les progestatifs disponibles en France, classification chimique [78] [79] [80] [81]	65
Figure 27 : Progestatifs utilisés dans l'endométriose [7] [13] [82]	66
Figure 28 : Progestatifs et endométriose [34]	69
Figure 29 : Estroprogestatifs et endométriose [34]	71
Figure 30 : Danazol et endométriose	73
Figure 31 : Agonistes de la GnRH ayant une AMM dans l'endométriose [72]	74
Figure 32 : Agonistes de la GnRH et endométriose [34]	76
Figure 33 : Arbre décisionnel des principaux symptômes douloureux de l'endométriose rencontrés en soins primaires (hors infertilité) selon les recommandations de l'AFSSaPS 2005 [13].....	81
Figure 34 : Prise en charge de l'endométriose évoquée devant un syndrome douloureux selon les recommandations AFSSaPS 2005 [13].....	82
Figure 35 : Prise en charge de l'endométriose évoquée devant un endométriome selon les recommandations AFSSaPS 2005 [13].....	83
Figure 36 : Prise en charge de l'endométriose évoquée devant une infertilité selon les recommandations AFSSaPS 2005 [13].....	84
Figure 37 : Recto d'un flyer de comptoir à propos de l'endométriose.	103
Figure 38 : Verso d'un flyer de comptoir à propos de l'endométriose.	104

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 secret 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.

Florence GALLARD

**ENDOMETRIOSE
ET ROLES DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LE PARCOURS
DE SOINS D'UNE PATIENTE A PROFIL ENDOMETRIOSIQUE**

(thèse soutenue en 2013)

Résumé :

L'endométriose est une affection gynécologique fréquente consécutive à l'implantation et au développement en situation ectopique de tissu endométrial, le plus souvent dans et hors de la cavité péritonéale. Les retentissement cliniques sont variés, non corrélés au nombre et l'importance des lésions, et touchent les femmes dans leur féminité même. La prise en charge de cette pathologie tend à se standardiser de par le nombre important de recommandations qui émanent depuis quelques années. Il reste cependant de nombreuses problématiques non résolues qui font encore dire à certains praticiens que l'endométriose est une pathologie « énigmatique ».

Le pharmacien d'officine est un acteur de santé qui a sa place dans le parcours de soins d'une patiente à profil endométriosique. Les équipes officinales doivent saisir les nouvelles opportunités de la profession tant dans la démarche diagnostique de l'endométriose que dans le suivi celle-ci, ou encore dans l'accompagnement de ces patientes tout au long de leur prise en charge. La finalité est alors d'améliorer leur qualité de vie par tous les moyens disponibles au comptoir d'une officine de pharmacie.

Mots-clés :

ENDOMETRIOSE
PHARMACIEN D'OFFICINE
DYSMENORRHEE
DOULEURS PELVIENNES CHRONIQUES

INFERTILITE
PROGESTATIFS
ANTAGONISTES DE LA GnRH
ESTROPROGESTATIFS