

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2022

N° : 172

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État
Mention Gynécologie-Obstétrique

PAR
DE LAURENS DE SAINT MARTIN Jules, François, Marie
Né le 27/07/1993 à Paris 12^{ème}

La métabolomique peut-elle nous aider à mieux comprendre la maladie endométriosique ?

Président de thèse : Professeur Cherif AKLADIOS

Directrice de thèse : Dr Émilie FALLER

FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Edition MARS 2022
Année universitaire 2021-2022



- **Président de l'Université**
- **Doyen de la Faculté**
- **Premier Doyen de la Faculté**
- **Doyens honoraires :** (1976-1983)
(1983-1989)
(1989-1994)
(1994-2001)
(2001-2011)
- **Chargé de mission auprès du Doyen**
- **Responsable Administratif**

M. DENEKEN Michel
M. SIBILIA Jean
M. DERUELLE Philippe
M. DORNER Marc
M. MANTZ Jean-Marie
M. VINCENDON Guy
M. GERLINGER Pierre
M. LUCES Bertrand
M. VICENTE Gilbert
M. STEEGMANN Geoffroy



HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)
Directeur général : M. GALY Michaël

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Généétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO224

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina M0003 / P0219	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
ARNAUD Laurent P0186	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BAUMERT Thomas P0007	NRPô CS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	RPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRPô NCS	- Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0099 / P0215	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CASTELAIN Vincent P0027	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier PO193	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie- Réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas M0016 / P0220	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard P0045	NRPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôp. de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp.Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
FAITOT François PO216	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRPô NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoît P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien P0221	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRPô NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRPô CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard P0075	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RPô CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAUHAC Benoît P0078	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESSEL-MOREL Laurence P0201	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KESSLER Laurence P0084	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Méd.B/HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RPô NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE Laurence P0202	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service d'Addictologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marc P0	RPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier P0222	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel P0104	RPô CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain M0093 / P0223	NRPô NCS	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas P0105	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôp. Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RPô NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / P0218	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRPô NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRPô NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRPô CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale/Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoît M0061 / P0224	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie PO196	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérald P0129	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civi	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0212	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline P0225	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis P0144	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique P0150	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDALHET Pierre P0158	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie d'Urgences, de liaison et de Psychotraumatologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales /Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Serv. de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôp.Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
WOLF Philippe P0207	NRPô NCS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU 	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre 	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM = Plateau technique de microbiologie

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chef de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3) (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC 	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Hépatodigestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC 	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC 	
SALVAT Eric	CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP 	

B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

MO142	NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
	AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
	Mme ANTONI Delphine M0109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
	Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
	Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
	BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
	BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	Mme BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
	Mme BUND Caroline M0129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
	CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
	Mme CEBULA Héléne M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
	CERLINE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
	CHERRIER Thomas M0136		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
	CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	CLERE-JEHL Raphaël M0137		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
	Mme CORDEANU Elena Mihaela M0138		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
	DALI-YOUCEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	DELHORME Jean-Baptiste M0130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
	DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
	Mme DINKELACKER Véra M0131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
	DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
	Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
	FELTEN Renaud M0139		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
	FILISSETTI Denis M0025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
	FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
	GANTNER Pierre M0132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
	GIES Vincent M0140		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
	GRILLON Antoine M0133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
	GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
	GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
	Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
	Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
	Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
	Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
	LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Serv. de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail/HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFUFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIOU Marianne M0141		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Haute-pierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie M0142		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joff rey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme MIRALLES Célia	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr VAGNERON Frédéric	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pre Ass. GROB-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015)
Pr Ass. GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		53.03 Médecine générale

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre SANSELMÉ Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr DE MARCHI Martin	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMC
Dr TCHOMAKOV Dimitar	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (membre de l'Institut)
 - CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
 - MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
 - Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*
 - DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
 - NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
 - PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
 - Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o *pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)*
 - BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
 - DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
 - KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
 - KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
- o *pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)*
 - DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
 - DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
 - HERBRECHT Raoul (Hématologie)
 - STEIB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie obstétrique) / 01.09.21	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	ORL) / 01.09.10is (Génétique) / 01.09.16
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CHAUVIN Michel (Cardiologue) / 01.09.18	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
GRUCKER Daniel (Institut de Physique Biologique) / 01.09.21	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WATTIEZ Arnaud (Gynécologie Obstétrique) / 01.09.21
KREMER Michel / 01.05.98	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graff enstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

Serment d'Hippocrate

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

Remerciements

A Monsieur le Professeur Akladios. Merci de m'accorder l'honneur de présider ce jury. Merci pour la bienveillance dont vous avez fait preuve à mon égard depuis le début de mon internat. Merci d'avoir cru en moi, j'espère avoir la chance de continuer à travailler et à apprendre avec vous.

A Monsieur le Professeur Namer. Merci d'avoir accepté cette collaboration entre le service de gynécologie et de médecine nucléaire. Merci de de votre aide et de vos précieux conseils tout au long de ce projet qui n'aurait pas pu voir le jour sans votre expertise. J'espère que cette collaboration perdurera.

A Madame la Docteur Lecointre. Merci d'avoir accepté de siéger au sein ce jury. Merci pour tous tes enseignements, ta confiance et ta bienveillance perpétuelle. Ta présence a toujours été rassurante tout au long de mes stages à Hautepierre. J'ai hâte de continuer à apprendre à tes cotés.

A Madame la Docteur Fallier. Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger ma thèse. C'était loin d'être facile mais je suis fier du chemin parcouru et du résultat. Merci pour ta bonne humeur, ta confiance, ta disponibilité, tes conseils et pour les coups de pressions bien nécessaires. J'ai adoré travailler avec toi et j'ai hâte de continuer !

Merci à **Hassiba**, pour la quantité astronomique de travail effectué pour ces recherches mais aussi pour ta gentillesse et tes conseils plus que précieux. Merci beaucoup également à **Massimo** pour ton aide.

Merci à tous mes chefs et mentors, de Strasbourg à Mamoudzou, en passant par Colmar et Mulhouse. Je suis fier du gynécologue que je deviens progressivement, c'est grâce à vous tous. Merci de votre bienveillance et votre gentillesse. Un merci tout particulier à Mary, Victor et Roger pour vos précieux mots et conseils.

A tous mes co-internes. Merci pour ces semestres, c'est un plaisir d'apprendre ce beau métier avec vous tous. Merci pour votre humour et cette entraide précieuse tout au long de cet internat difficile.

Merci à tous mes collègues de travail avec qui j'ai pleuré, ri et appris. Merci à tous ceux qui rendent le quotidien professionnel plus agréable. Les patientes alsaciennes ont vraiment de la chance. J'ai encore tant à apprendre à vos côtés et je me fais une joie de continuer à travailler avec vous.

Merci à mes patientes. Je promets de toujours m'efforcer de donner le meilleur de moi-même pour vous et à apprendre de mes erreurs. Vous m'avez tant appris, sur la médecine comme sur la vie. Je chérie chacune des minutes passées à vous écouter et à vous aider du mieux que je pouvais. Je ne pourrais rêver meilleur métier que celui-ci.

Merci à mes amis de longue date. Julien, Louis, Nicolas j'ai adoré grandir avec vous et je suis heureux de vous avoir encore proche pour la vieillesse à venir. Vous êtes des gars en or. Princesse Vivi bienvenue, j'espère que tu feras médecine. Merci à tous les amis de Chapet et NDV. Merci tout particulier à toi Charly, toujours présent malgré la distance. Ne change jamais.

Merci aux parisiens. Même si je suis plus loin je pense fort à vous. Les souvenirs qu'on a tous ensemble seront chéris à jamais et m'épaulent dans les moments difficiles. Merci pour les fous rires passés et à venir. Vous devenez tous des médecins incroyables, c'est un honneur d'avoir commencé à vos côtés. Ne changez pas.

Merci aux strasbourgeois. Je n'aurais pas rêvé meilleure ville pour l'internat et je n'aurais pas rêvé rencontrer des personnes aussi géniales que vous. Mention spéciale à la Colove bien sur, eldorado de la bonne ambiance, auberge espagnole rigolarde nichée rue de l'Ail avec Petite, Colin, Aurel et Victor. Que du bonheur passé avec vous et tant encore à venir.

Merci Karim pour m'avoir permis d'avoir un chez nous magnifique. C'était un réel luxe de pouvoir bosser sereinement sachant que mon bébé était entre de bonnes mains !

Merci à Patricia. Je chérirais toute ma vie ces semaines « difficiles » passées à St-Jacud. Tu resteras à jamais un modèle de générosité et de gentillesse. C'est grâce à toi que j'ai pu choisir cette magnifique spécialité et je t'en suis éternellement reconnaissant.

Merci à mes grands-parents. Merci d'avoir suivi de près mon parcours depuis ma tendre enfance, votre fierté, votre expérience, vos conseils et les souvenirs des moments passés ensemble m'ont toujours été précieux. J'espère continuer à vous rendre fier de moi.

Merci à mes parents. Je suis tellement fier d'être votre fils. Vous êtes tous les deux des modèles sur tant de domaines que je ne pourrais tous les citer. J'espère devenir un jour un père aussi accompli et présent que vous l'avez été. Merci pour cette vie incroyable que vous m'avez offerte, je suis fier de l'homme que je suis devenu grâce à vous.

Merci à ma sœur et mon frère. Merci pour votre gentillesse à toutes épreuves, votre amour et votre présence dans ma vie. Je suis fier d'être votre petit et grand frère. Je n'ai pas toujours été tendre avec vous mais je suis heureux de vous avoir à mes côtés, vous m'inspirez et me challengez. J'ai tant à apprendre de vous. Je vous aime.

Merci à ma Julia, mon amour, à qui je dois tout. Si je suis là aujourd'hui c'est grâce à toi. Cette thèse n'aurait jamais vu le jour sans toi, j'aurais dû te mettre en co-auteurice pour toute l'aide considérable que tu m'as apporté. Depuis notre rencontre tu illumines toutes mes journées et je n'ai de hâte que de découvrir les prochains moments merveilleux que nous allons partager ensemble, de notre canapé préféré jusqu'aux îles paradisiaques. Tu es mon roc, ma bouée de sauvetage, mon oasis. C'est toi qui me donne ma force dans les moments difficile, sans jamais faillir. Je n'aurais jamais pu imaginer que quelqu'un d'aussi incroyable arrive à me supporter. Merci pour ta patience, ton amour et ta tendresse au quotidien.

Merci pour tout, merci de faire de moi un homme meilleur, heureux et comblé.

Table des matières

Remerciements	14
Table des tableaux	17
Table des figures	18
Abréviations	19
I) Introduction	20
a) Épidémiologie	20
b) Présentation clinique et traitement	20
c) Physiopathologie	21
d) Enjeux actuels.....	22
e) Métabolomique	23
II) Matériel et méthode	24
a) Protocole.....	25
b) Analyse univariée	27
c) Analyse multivariée en réseau	27
III) Résultats	28
a) Chirurgie.....	28
b) ADEMA.....	30
c) Analyse univariée	34
IV) Discussion	37
a) Introduction	37
b) Choix de la méthode	38
c) Métabolomique et endométriose	39
d) Analyse multivariée.....	41
e) Résultats.....	43
f) Points fort de l'étude	47
g) Limites de l'étude	48
V) Conclusion	48
Annexe 1 : « Omic » et endométriose	50
Annexe 2 : Rappel concernant l'analyse RMN	54
Annexe 3 : Endométriose et chirurgie	58
Bibliographie	60

Table des tableaux

Tableau 1 : Métabolites identifiés.....	30
Tableau 2 : Caractéristiques clinico-radiologiques des patientes prises en compte dans l'analyse ADEMA.....	31
Tableau 3 : Résultats de l'analyse ADEMA.....	33

Table des figures

Figure 1 : Matériel utilisé pour l'analyse RMN-HRMAS.....	26
Figure 2 : Spectre RMN-HRMAS d'une lésion d'endométriose superficielle.....	29
Figure 3 : Diagramme de flux.....	32
Figure 4 : Résultats de l'analyse univariée de la comparaison entre le péritoine sain, les lésions endométriosiques superficielles et profondes.....	35
Figure 5 : Résultats de l'analyse univariée de la comparaison de lésions endométriosiques superficielles entre les patientes n'ayant que ces lésions et celles ayant également des lésions profondes.....	36
Figure 6 : Cycle de Krebs annoté avec les voies métaboliques atteintes.....	42
Figure 7, 8, 9 : La métabolomique en schéma.....	52
Figure 10 : Schéma d'une sonde RMN.....	54
Figure 11 : Spectre RMN de l'éthanol.....	55
Figure 12 : Zones dans lesquelles les protons résonnent en fonction du groupe moléculaire auquel ils appartiennent.....	56
Figure 13 : Lésions péritonéales superficielles d'endométriose.....	58
Figure 14 : Aspect post opératoire d'une péritonectomie.....	59

Abréviations

- **ADEMA** : Algorithm to Determine Expected Metabolite Level Alterations Using Mutual Information
- **ASRM** : American Society for Reproductive Medicine
- **EVA** : Echelle Visuelle Analytique
- **GC-MS** : Gas chromatography–mass spectrometry
- **GnRH** : gonadotropin releasing hormone
- **HRMAS** : High resolution magic angle spinning
- **ICA** : Independent Component Analysis
- **IMC** : indice de masse corporel
- **LC-MS** : Liquid chromatography–mass spectrometry
- **PCA** : Principle Component Analysis
- **PLS-DA** : Partial Least Squares–Discriminant Analysis
- **RMN** : Résonance Magnétique Nucléaire
- **SM** : Spectrométrie de masse

I) Introduction

a) Épidémiologie

L'endométriose se définit par la présence de tissu endométrial ectopique, c'est-à-dire en dehors de la cavité utérine (1). Il s'agit d'une pathologie fréquente touchant près d'une femme sur 10, soit environ 176 millions dans le monde (2,3), avec un impact économique majeur (4). Bien que la femme ménopausée peut également être touchée (5), elle concerne principalement la femme en âge de procréer. Les symptômes apparaissent dès l'adolescence et progressent à l'âge adulte, avec une majorité de prises en charge chirurgicales réalisées entre 25 et 35 ans (6,7).

b) Présentation clinique et traitement

Elle est responsable de symptômes chroniques et invalidants, au premier rang desquels se trouvent l'infertilité, les douleurs pelviennes chroniques, les dysménorrhées, les dyspareunies et les ménométrorragies (8). Elle peut représenter un facteur de risque pour d'autres maladies chroniques (9,10), mais également pour le cancer de l'ovaire (11).

On distingue trois différentes présentations de cette maladie pouvant être associées (7,12). Tout d'abord, l'endométriose superficielle, qui se manifeste par des rétractions plus ou moins étendues du péritoine pouvant revêtir différents aspects (13). Deuxièmement, l'endométriose profonde définie par un envahissement d'au moins 5mm sous le péritoine. Des nodules tissulaires de tailles variables peuvent alors infiltrer les parois des organes. Enfin, il peut exister des formations kystiques se développant dans le tissu ovarien, appelées endométriomes.

Toutes les lésions endométriosiques peuvent être responsables d'importantes adhérences intra péritonéales. Bien qu'aujourd'hui les praticiens peuvent se baser sur un faisceau d'arguments cliniques et radiologiques pour évoquer le diagnostic et mettre en place un traitement (14), le gold standard du diagnostic reste chirurgical avec analyse anatomopathologique des lésions (1,7). La prise en charge des patientes est globale, en prenant en compte les multiples aspects de la pathologie (1,12,14-17). Sur le plan médical, des traitements antalgiques sont proposés, allant des paliers 1 à des hospitalisations en

centre de médecine de la douleur. Une contraception oestroprogestative ou microprogestative est recommandée chez les patientes symptomatiques afin de mettre en place une aménorrhée thérapeutique, dont le but est le soulagement des douleurs et l'éventuel blocage de l'évolution de la maladie. Une intervention chirurgicale par coelioscopie est recommandée en cas d'échec des traitements médicamenteux après réunion de concertation pluridisciplinaire. Une prise en charge en centre de PMA peut également être demandée en cas d'infertilité. De plus, une bonne hygiène physique et alimentaire est également préconisée (15,18).

c) Physiopathologie

La physiopathologie de l'endométriose est encore aujourd'hui sujette à de nombreux débats. Initialement, la présence de lésions endométriales ectopiques était imputée aux menstruations rétrogrades (19), mais ce mécanisme seul ne permet pas d'expliquer les différentes présentations, l'hétérogénéité (20) des symptômes et la transmission familiale (21). De plus, de nombreuses patientes ayant des menstruations rétrogrades ne présentent pas d'endométriose (12). Il s'agit en réalité d'un processus complexe caractérisé par une inflammation chronique œstrogène-dépendante affectant les tissus pelviens (22) et le péritoine (23,24). Celle-ci est due au stress oxydatif causé par la progression rétrograde répétée de microbiote utérin et de cellules souches endométriales allant jusqu'à s'implanter dans la cavité abdominale (25). La survie hors de l'utérus de ces cellules souches est imputée à des anomalies immunologiques (26–28) et épigénétiques (29) affectant les médiateurs intra cellulaires responsables de néovascularisation, d'innervation, d'inflammation, de résistance à la progestérone, de diminution de l'apoptose et de la présence accrue de récepteurs aux œstrogènes (30). De ce fait, chaque lésion endométriosique est clonale. C'est-à-dire qu'elle dérive de la multiplication ectopique d'une cellule souche ayant ses anomalies propres, ce qui explique la variabilité des lésions chez une même patiente (12). De plus, ces modifications immunologiques et épigénétiques semblent toucher à la fois les cellules endométriales mais également le mésothélium péritonéal (24), ce qui suggère un mécanisme

conjoint chez ces patientes avec une invasion de cellules endométriales pathologiques sur un tissu péritonéal également modifié.

d) Enjeux actuels

Une des difficultés majeures de cette pathologie est le retard diagnostic. Initialement estimé à près de 10 ans (31) dans les années 2000, ce délai, entre la première consultation et le diagnostic, tend à diminuer mais reste élevé à près de 5 ans (32). Il entraîne un retard de prise en charge avec des conséquences physiques, psychologiques, professionnelles et financières pour les patientes atteintes (33,34).

De plus, cette prise en charge médico-chirurgicale est encore insuffisante pour plus de la moitié des patientes qui présente encore des symptômes invalidants malgré les traitements (35). Il existe également un taux important de récurrence de près de 50% à 5 ans (36), amenant à de multiples interventions chirurgicales (11) avec les conséquences qui en résultent (37). Une des autres difficultés rencontrées par les praticiens, pouvant expliquer ces constats, est le manque de corrélation entre les symptômes présentés par les patientes et les lésions endométriosiques (38–40). Par exemple, près de 5% des patientes avec des lésions profondes et 50% des patientes avec des lésions superficielles n'ont pas de douleur (41,42). De plus, chez les patientes douloureuses chroniques, les mécanismes et voies de signalisation de la douleur, impliquant le système nerveux central et périphérique, sont modifiés (43,44). Ces modifications peuvent être la conséquence mais aussi la cause de la douleur chez les patientes endométriosiques et pourraient expliquer la corrélation existante entre l'endométriose et les autres pathologies douloureuses chroniques. La douleur ne se limite pas à la zone touchée par la lésion endométriosique et peut toucher le péritoine sur une distance de près de 27mm et ainsi atteindre la totalité des nerfs et plexus pelviens (41). Ceci peut expliquer que l'ablation chirurgicale des fossettes péritonéales ovariennes améliore les symptômes chez les patientes endométriosiques même si la fossette ne présente pas de trace anatomopathologique d'endométriose (45). Les mécanismes, par

lesquels certaines lésions sont, ou non, le siège de l'activation de réactions inflammatoires et immunologiques, restent inconnus.

Concernant la prise en charge chirurgicale, les indications tendent à s'uniformiser quant à l'endométriose profonde et les endométriomes (1,14), mais ce n'est pas le cas de l'endométriose superficielle, forme la plus fréquente représentant près de 80% des cas (46). Il a été montré que la chirurgie des formes superficielles est bénéfique sur la fertilité (47,48), mais l'impact sur les douleurs pelviennes chroniques est incertain (46). En effet, seulement 3 analyses randomisées rapportent un bénéfice de la chirurgie mais avec un recul à court terme et en prenant en compte des patientes n'ayant pas que des lésions superficielles (49,50). Le choix de la technique utilisée lors de la chirurgie impacte peu. En effet, des résultats similaires sont observés, que ce soit par excision des lésions ou par thermocoagulation (51,52). Ainsi, l'approche chirurgicale systématique de l'endométriose superficielle est remise en question et des publications récentes soulignent la nécessité de conduire plus d'études sur sa corrélation avec les symptômes douloureux et de réaliser une prise en charge adaptée à chaque patiente (16,42,46).

e) Métabolomique

Dernière branche des « omics » après la génomique, la transcriptomique et la protéomique (cf. annexe 1), la métabolomique fait, depuis les années 2010, partie intégrante de la recherche sur l'endométriose avec près de quarante études publiées sur ce sujet (53). Basée sur l'analyse de particules inférieures à 1kDa, appelées les métabolites, la métabolomique témoigne de l'état physiologique de la cellule, du tissu, ou du fluide dont sont issus les prélèvements. Dans le cadre médical, elle permet donc d'appréhender le phénotype d'un tissu pathologique et d'en surveiller la progression dans le temps, ainsi que sa transformation face à un événement extérieur, comme un traitement médical par exemple (54). De plus, par le nombre relativement faible de métabolites (environ 8000), la rapidité d'extraction

des résultats en laboratoire et la facilité de prélèvement (tous les fluides pouvant être analysés), elle représente un domaine prometteur de recherche avec un important potentiel clinique.

L'identification des métabolites d'un échantillon peut être réalisée par deux techniques : la spectrométrie de masse (SM) et la résonance magnétique nucléaire (RMN). Une fois identifiés, les profils métabolomiques peuvent être comparés en utilisant des analyses multivariées. Les plus connues sont la PCA (Principle Component Analysis), ICA (Independent Component Analysis) et PLS-DA (Partial Least Squares–Discriminant Analysis). Cependant, un algorithme plus récent et adapté spécifiquement à l'analyse métabolomique, appelé ADEMA (Algorithm to Determine Expected Metabolite Level Alterations Using Mutual Information), a été créé dans les années 2010 (55). Si cet algorithme a fait ses preuves en oncologie, il n'a pas encore été utilisé dans la recherche sur l'endométriose.

Notre objectif était d'utiliser la RMN afin d'identifier un profil métabolomique des lésions prélevées chez des patientes lors de leur intervention chirurgicale par coelioscopie.

Chez les patientes atteintes d'endométriose pelvienne profonde, nous avons voulu comparer, en utilisant l'algorithme ADEMA, les profils métabolomiques des lésions profondes et superficielles avec le péritoine normal prélevé. Nous avons fait de même chez les patientes atteintes d'endométriose superficielle en prélevant du tissu malade et du péritoine sain. Enfin, nous avons comparé les profils métabolomiques des lésions superficielles entre les patientes atteintes seulement d'endométriose superficielle et celles atteintes d'endométriose superficielle et profonde.

Nos hypothèses étaient que le tissu endométriosique exprime un profil métabolomique différent du péritoine sain et que les lésions superficielles pourraient avoir un profil métabolomique différent selon qu'elles soient associées ou non à de l'endométriose profonde.

II) Matériel et méthode

Nous avons réalisé une étude interventionnelle descriptive rétrospective basée sur une cohorte de 59 patientes opérées d'endométriose au centre hospitalo-universitaire d'Hautepierre à Strasbourg, entre

2019 et 2021. Les critères d'inclusion étaient la majorité civile au moment de l'intervention, des douleurs pelviennes chroniques (EVA > 7) depuis plus de 6 mois à symptomatologie cyclique, la suspicion d'endométriose clinique et/ou radiologique et l'échec des traitements médicamenteux. Les critères d'exclusion étaient l'absence d'endométriose lors des analyses anatomopathologiques et l'absence de matériel suffisant pour une analyse ADEMA complète.

a) Protocole

Au début de l'intervention chirurgicale, des échantillons de péritoine visuellement sain ont été prélevés. Ces derniers étaient indemnes de lésions, sans dyschromies ni rétractions visibles. Des prélèvements des lésions superficielles et profondes ont également été réalisés. Tous ces prélèvements ont été adressés en anatomopathologie. Des échantillons ont ensuite été stockés sans préparation, c'est-à-dire non fixés dans le formol, puis congelés dans de l'azote liquide dans un vase dewar¹ présent dans la salle d'opération, afin de procéder ultérieurement à l'analyse métabolomique. Une fois ces prélèvements effectués, l'intervention chirurgicale peut se poursuivre afin de retirer complètement les lésions, les fixer, et les adresser au service d'anatomopathologie pour les analyser selon le protocole habituel. Des exemples de l'aspect peropératoire des lésions avant et après chirurgies sont présentées en annexe 3. Une fois par mois, le vase dewar est récupéré, puis acheminé dans le bureau dédié à l'analyse métabolomique du service d'anatomopathologie. Les prélèvements sont alors retirés du vase et stockés dans un congélateur à -20°C, jusqu'à analyse. Celle-ci suit ensuite le protocole suivant (figure 1) :

- Un échantillon est prélevé sur le tissu à l'aide d'une punch à biopsie.
- Introduction de l'échantillon dans l'insert.
- Pesée sur une balance de laboratoire après tare. La quantité de tissu requise pour l'analyse allant jusqu'à 22mg avec un résultat optimal entre 15 et 20mg.
- Fermeture de l'insert en utilisant le clippeur métallique.
- Centrifugation de l'insert.

¹ bouteille en métal possédant une excellente isolation thermique

- Rajout de 5 μ L d'oxyde de deutérium.
- Introduction de l'insert dans le spectromètre.
- Analyse RMN-HRMAS à 4°C
- Une fois analysé, l'échantillon est stocké dans un autre congélateur à -80°C.

Les détails de l'analyse RMN et l'obtention du spectre des métabolites de l'échantillon sont décrits dans l'annexe 2.



Figure 1 : Matériel utilisé pour l'analyse RMN-HRMAS. A : balance de laboratoire. B : Insert et clippeur métallique. C : Punch biopsie. D : spectromètre ASCEND 500 MHz Bruker©. E : Réceptacle de l'insert.

b) Analyse univariée

Les résultats de l'analyse RMN-HRMAS sont exprimés sous la forme de concentration de métabolites par échantillon. Une première analyse mathématique univariée est alors effectuée. Celle-ci est réalisée sur le logiciel R© permettant l'obtention des médianes de concentration pour chaque métabolite. La comparaison entre les prélèvements est effectuée grâce à un test de Student, en utilisant un intervalle de confiance à 95%.

c) Analyse multivariée en réseau

L'analyse univariée est réalisée pour chacun des métabolites identifiés et ne prend pas en compte leur réseau, c'est-à-dire les corrélations qui existent entre eux. En effet, certains métabolites sont eux-mêmes issus de la dégradation d'un autre et/ou appartiennent à des mêmes chemins du métabolisme du cycle de Krebs. Celui-ci étant la principale voie métabolique utilisée par l'organisme cellulaire (dégradation du glucose pour produire l'énergie sous forme d'ATP), il est indispensable de le prendre en compte dans l'analyse métabolomique. Nous avons pour cela utilisé l'algorithme ADEMA.

Nous parlons ici d'analyse multivariée en réseau car il s'agit, à travers cette analyse, de comparer les différents réseaux empruntés. Elle prend en compte tout le circuit du cycle de Krebs et n'est donc pas une analyse multivariée linéaire comme peuvent l'être d'autres modèles mathématiques (PCA, ICA ou PLS-DA). Les résultats de cette analyse sont donc qualitatifs et sont décrits « up » pour métabolite augmenté et « down » pour une diminution du métabolite. Nous avons analysé les réseaux suivants :

- Taurine Methionine Aspartate Serine
- Aspartate Acetate Threonine Methionine Isoleucine
- Aspartate Lysine
- Glucose Acetate
- Glucose Serine Glycine
- Glucose Valine Isoleucine Leucine
- Glucose Lactate

- Valine Lactate Alanine
- Glucose Myoinositol Glycine Glutamate
- Myoinositol Scylloinositol
- Glutamate Proline
- Aspartate Succinate
- Glutamate Glutamine Glycine
- Glutamate Arginine Glycine Ornithine TotalCreatine
- Creatine Phosphocreatine TotalCreatine
- Choline Glycerophosphocholine Phosphocholine TotalCholine
- Glycerophosphocholine Phosphocholine
- Choline Betaine Glycine
- Serine Glycerol Phenylalanine Tyrosine

III) Résultats

a) Chirurgie

Au total, 128 prélèvements pour analyse métabolomique ont été réalisés, entre 2019 et 2021, sur 59 patientes. Ils étaient issus de péritoine sain (n = 26), de lésions endométriosiques superficielles (n = 53) et de lésions profondes (n = 30). Les 19 derniers sont composés de lésions non endométriosiques (n = 15) et de prélèvements dont des défauts techniques n'ont pas permis leurs identifications (n = 4). Ces 128 prélèvements ont été acheminés au laboratoire et l'analyse RMN-HRMAS a pu être effectuée. Après préparation, chaque tissu analysé pesait entre 0,4mg et 22,2mg. Ils pesaient moins de 10g pour n = 27 prélèvements, entre 10g et 15g pour n = 36 et entre 15g et 22,2g pour n = 88.

L'analyse RMN nous a permis, après traitement informatique du signal, de générer le spectre sous une forme conventionnelle (figure 2).

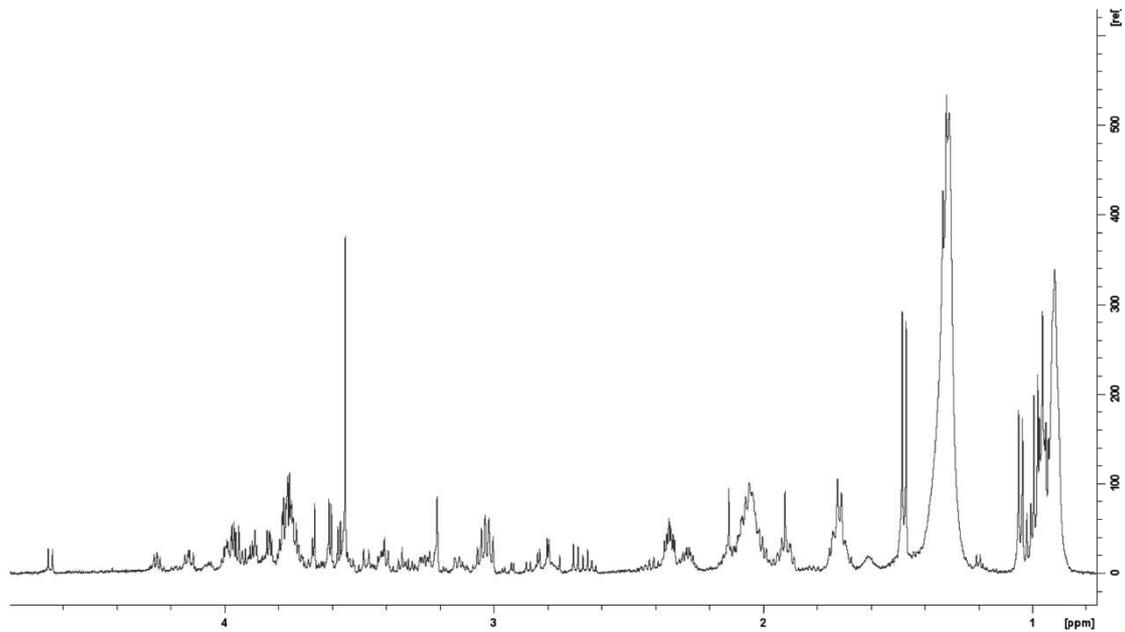


Figure 2 : Spectre RMN-HRMAS d'une lésion d'endométriiose superficielle

Après une analyse semi-automatisée en utilisant des séquences CPMG (Carr-Purcell-Meiboom-Gill), les pics sont étudiés grâce au logiciel Bruker TopSpin© afin d'identifier les métabolites et de calculer leur masse respective. Les résultats sont obtenus sous forme de concentration en nmoles/mg de chaque métabolite par prélèvement. Au total, 45 métabolites ont pu être identifiés (cf. tableau 1).

Cependant, tous ces métabolites n'étaient pas présents dans chaque prélèvement. Nous avons retrouvé entre 2 et 44 métabolites par échantillon : moins de 10 dans 2 prélèvements, entre 10 et 19 ($n = 9$), entre 20 et 29 ($n = 32$), entre 30 et 39 ($n = 29$) et entre 40 et 44 ($n = 56$). Pour de nombreux prélèvements ($n = 80$), plusieurs métabolites n'étaient pas quantifiables. Cela est dû à la présence trop importante de graisse au sein de l'échantillon analysé. En effet, le signal RMN des métabolites est masqué par celui de la graisse qui est beaucoup plus intense. Cela signifie que le métabolite en question peut être présent ou absent. Il était donc impossible de prendre en compte ces prélèvements dans les statistiques.

hydroxybutyrate	Acetate	Acetone	Alanine	Allocystationine	Arginine	Ascorbate
Asparagine	Betaine	Choline	Aspartate	Creatine	Ethanol	Ethanolamine
Formate	Fumarate	GABA	Glucose	Glutamate	Glutamine	Glutathione
Glycerol	Glycerophosphocholine	Glycine	Isoleucine	Lactate	Leucine	Lysine
Methionine	Myo-inositol	N-acethyl-Lysine	N-acetylaspartate	NAAG	Ornithine	Phenylalanine
Phosphocholine	Phosphocreatine	Proline	Scyllo-inositol	Serine	Succinate	Taurine
Threonine	Tyrosine	Valine				

Tableau 1 : Métabolites identifiés

b) ADEMA

Pour l'analyse ADEMA, il était nécessaire d'avoir uniquement les métabolites quantifiables. Nous avons donc dû réduire le nombre de métabolites et supprimer de l'analyse les prélèvements non interprétables. Finalement, 48 prélèvements étaient interprétables : péritoine sain (n = 11), endométriose superficielle (n = 22), endométriose profonde (n = 15), au sein desquels 31 métabolites étaient quantifiables. Ces prélèvements provenaient de 30 patientes dont les caractéristiques sont présentées dans le tableau 2. Les résultats des analyses anatomopathologiques réalisées chez chacune de ces patientes confirment la présence d'endométriose. Les résultats de chaque analyse sont regroupés dans le tableau 3.

Age moyen	29,6 Extrêmes : 18 (min) – 43 (max)	Algie pelvienne chronique	Tout le cycle (n= 19) Phase folliculaire (n = 11)
Age médian	28,5	Douleurs abdominales	Présentes (n = 3) Absentes (n = 27)
IMC moyen	22,6 Extrêmes : 19 (min) -27 (max)	Ballonnement	Présent (n = 3) Absent (n = 27)
Nationalité	Française (n = 30)	Diarrhées chroniques	Présentes (n = 2) Absentes (n = 28)
Gestité	0 (n= 24), 1 (n = 4), 2 (n = 2)	Constipation	Présente (n = 3) Absente (n = 27)
Parité	0 (n= 20), 1 (n = 4), 2 (n = 1)	Rectorragie	Présente (n = 1) Absente (n = 29)
Cycle	Régulier (n = 22), Spanioménorrhée (n = 4), Pollakiménorrhée (n = 4)	Dyschésie	Présente (n = 10) Absente (n = 20)
Abondance	Normale (n = 20) Ménorragies (n = 10)	Dysurie	Présente (n = 6) Absente (n = 24)
Dysménorrhées	Primaires (n = 17) Secondaires (n = 13)	Échographie pelvienne réalisée	Oui (n=30)
Dyspareunies	Présentes (n = 20) Absentes (n = 10)	IRM réalisée	Oui (n = 30)
Contraception avant la chirurgie	Pilule oestroprogestative (n = 12) Analogues de la GnRH (n = 8) Aucune (n = 10)	Implant endométriosique à l'IRM	Présent (n = 23) Absent (n = 7)
Infertilité	Primaire (n = 12) Secondaire (n = 1) Aucune (n = 17)	Endométriome à l'IRM	Présent (n= 15) Absent (n = 15)
Antécédents de chirurgie pelvienne	Oui (n = 4) Non (n = 26)	Taille de la lésion à l'IRM	< 1 cm (n = 6) 1 à 3 cm (n = 5) > 3 cm (n = 12)

Tableau 2 : Caractéristiques clinico-radiologiques des patientes prises en compte dans l'analyse ADEMA

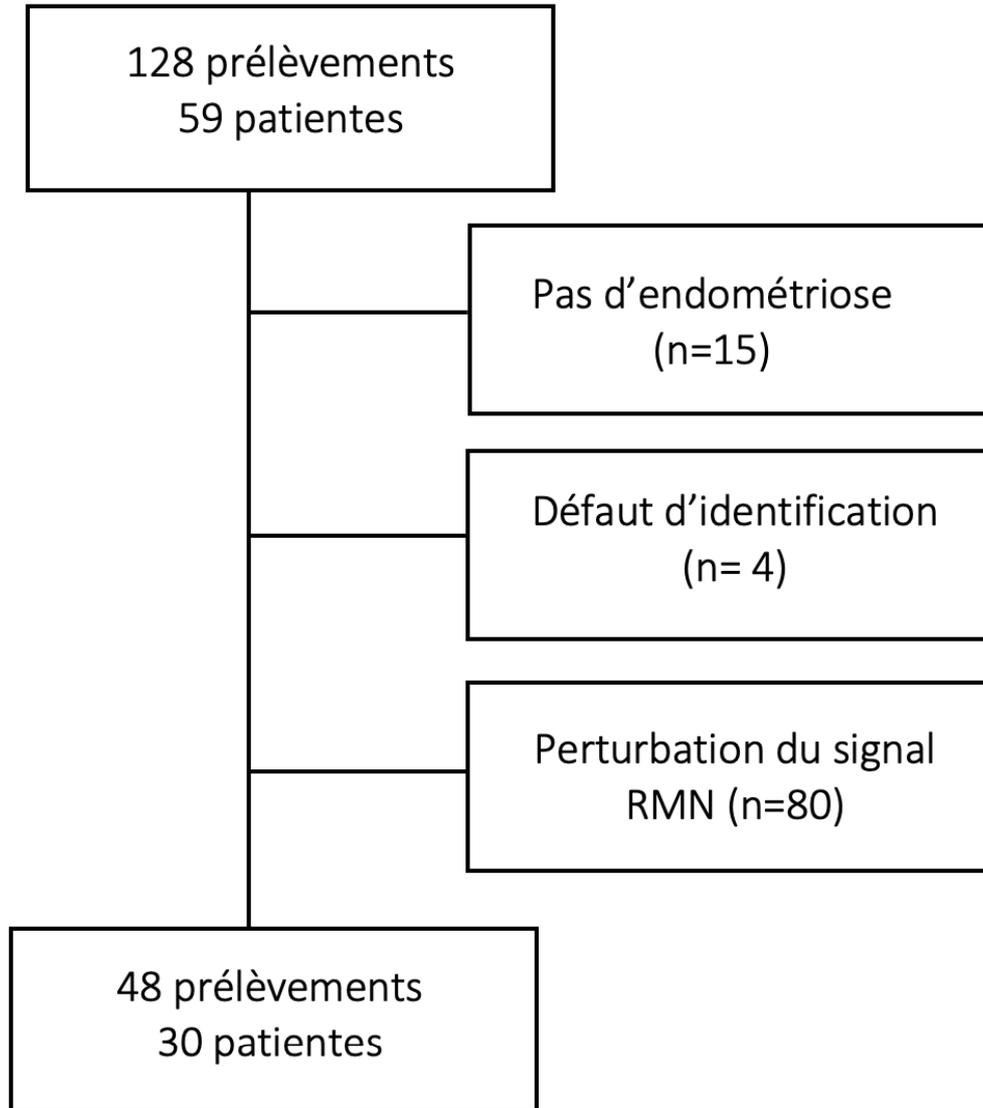


Figure 3 : Diagramme de flux

	Métabolite	ES vs PS (n = 22 vs 11)	EP vs PS (n = 15 vs 11)	ES vs EP (n = 22 vs 15)	S + P vs S (n = 9 vs 12)
1	Acétate	up	up	up	up
2	Alanine	up	up	up	=
3	Arginine	=	=	=	down
4	Aspartate	up	up	up	up
5	Bétaïne	up	up	up	down
6	Choline	up	up	down	=
7	Créatine	up	up	down	up
8	Glucose	up	up	up	down
9	Glutamate	up	up	down	=
10	Glutamine	up	up	=	up
11	Glycérol	up	up	=	=
12	Glycérophosphocholine	up	up	down	down
13	Glycine	up	up	=	up
14	Isoleucine	up	up	=	up
15	Lactate	up	up	down	=
16	Leucine	=	up	down	down
17	Lysine	up	up	=	=
18	Méthionine	=	up	=	=
19	Myoinositol	up	up	down	=
20	Ornithine	=	up	up	=
21	Phénylalanine	up	up	up	down
22	Phosphocréatine	up	up	down	up
23	Phosphocholine	up	down	down	up
24	Proline	up	up	up	down
25	Scylloinositol	up	up	down	down
26	Sérine	up	up	=	down
27	Succinate	up	up	=	up
28	Taurine	up	up	down	=
29	Thréonine	up	up	down	=
30	Tyrosine	up	up	up	=
31	Valine	up	up	=	up
	TotalCholine	up	up	down	=
	TotalCréatine	up	up	down	=

Tableau 3 : Résultats de l'analyse ADEMA

ES : Endométriose superficielle ; **PS** = Péritoine sain ; **EP** = endométriose profonde
S + P : lésion superficielle de patientes ayant des lésions endométriosiques superficielles et profondes
S : lésion superficielle de patientes n'ayant que des lésions superficielles
Up : concentration plus élevée du métabolite
Down : concentration plus basse du métabolite
= : Concentration similaire de métabolites

c) Analyse univariée

L'analyse univariée a été réalisée sur les mêmes prélèvements que l'analyse ADEMA. Les résultats sont présentés sous la forme de BOX PLOT pour plus de visibilité (figure 4 et 5).

Le BOX PLOT ou « boîte à moustache » représente plusieurs valeurs :

- La ligne centrale du rectangle représente la médiane.
- Les bords supérieurs et inférieurs représentent les quartiles. 50% des valeurs se trouvent donc à l'intérieur de la boîte.
- Les extrémités sont calculées de façon à représenter 1,5 fois l'espace interquartile. De cette façon, elles sont voisines du 1^{er} et du 99^{ème} percentile.
- Les points représentent les valeurs extrêmes ou « aberrantes ».
- Dans notre cas, l'ordonnée représente la concentration du métabolite.

Les résultats significatifs sont les suivants :

- Glycerol ($p = 0,028$) en concentration plus élevée dans les lésions d'endométriose superficielle comparée au péritoine sain.
- Betaine ($p = 0,012$) ; Lactate ($p = 0,034$) ; Taurine ($p = 0,03$) en concentrations plus élevées dans l'endométriose profonde comparées au péritoine sain.
- Concentrations plus élevées de Phosphocréatine ($p = 0,032$) et de Taurine ($p = 0,009$) chez les patientes ayant de l'endométriose superficielle et profonde par rapport à celles n'ayant que de l'endométriose superficielle.
- Pas de résultat significatif entre les métabolites de l'endométriose superficielle et l'endométriose profonde.

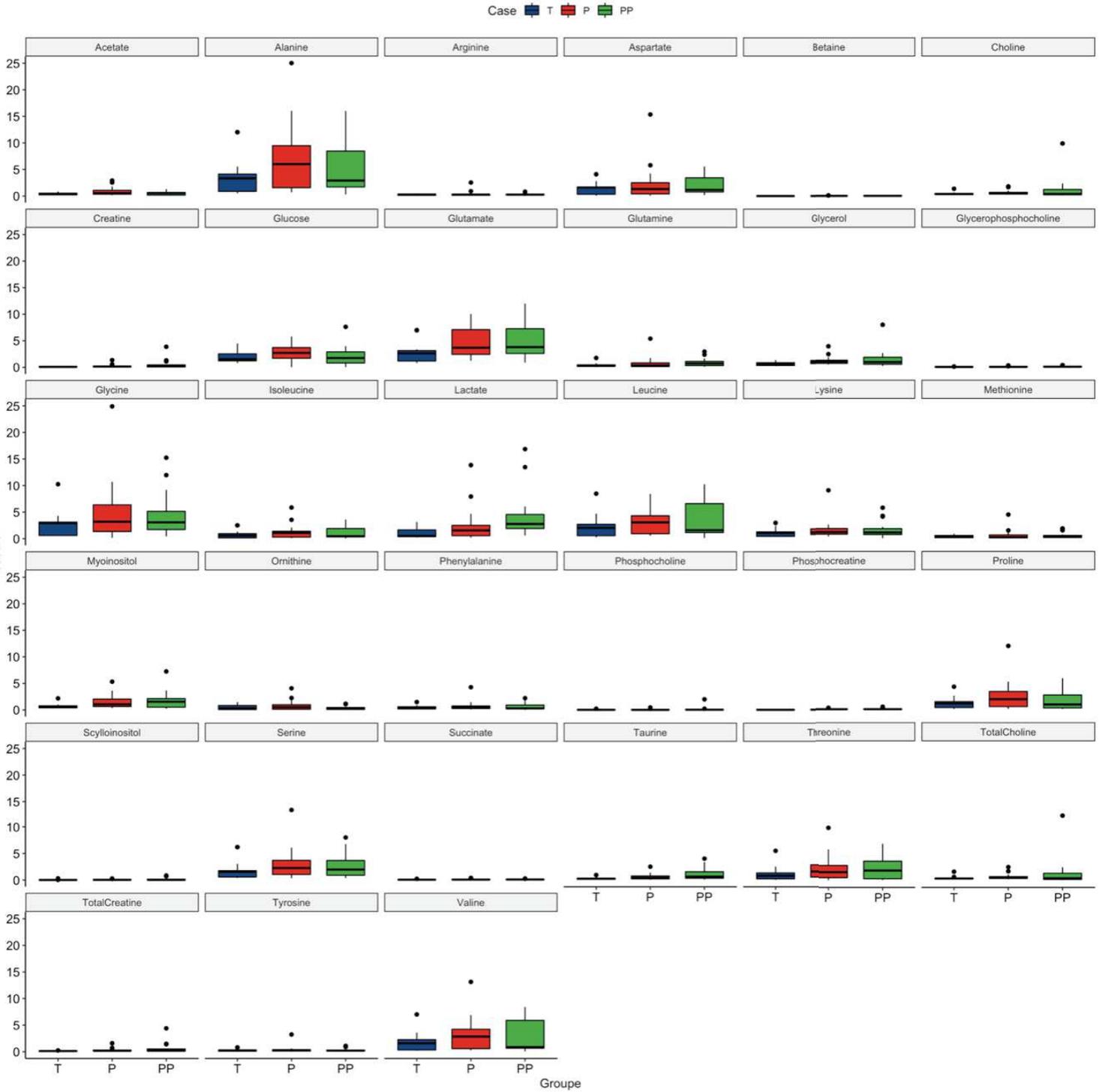


Figure 4 : Résultats de l'analyse univariée de la comparaison entre le péritoine sain (T), les lésions endométriosiques superficielles (P) et profondes (PP).

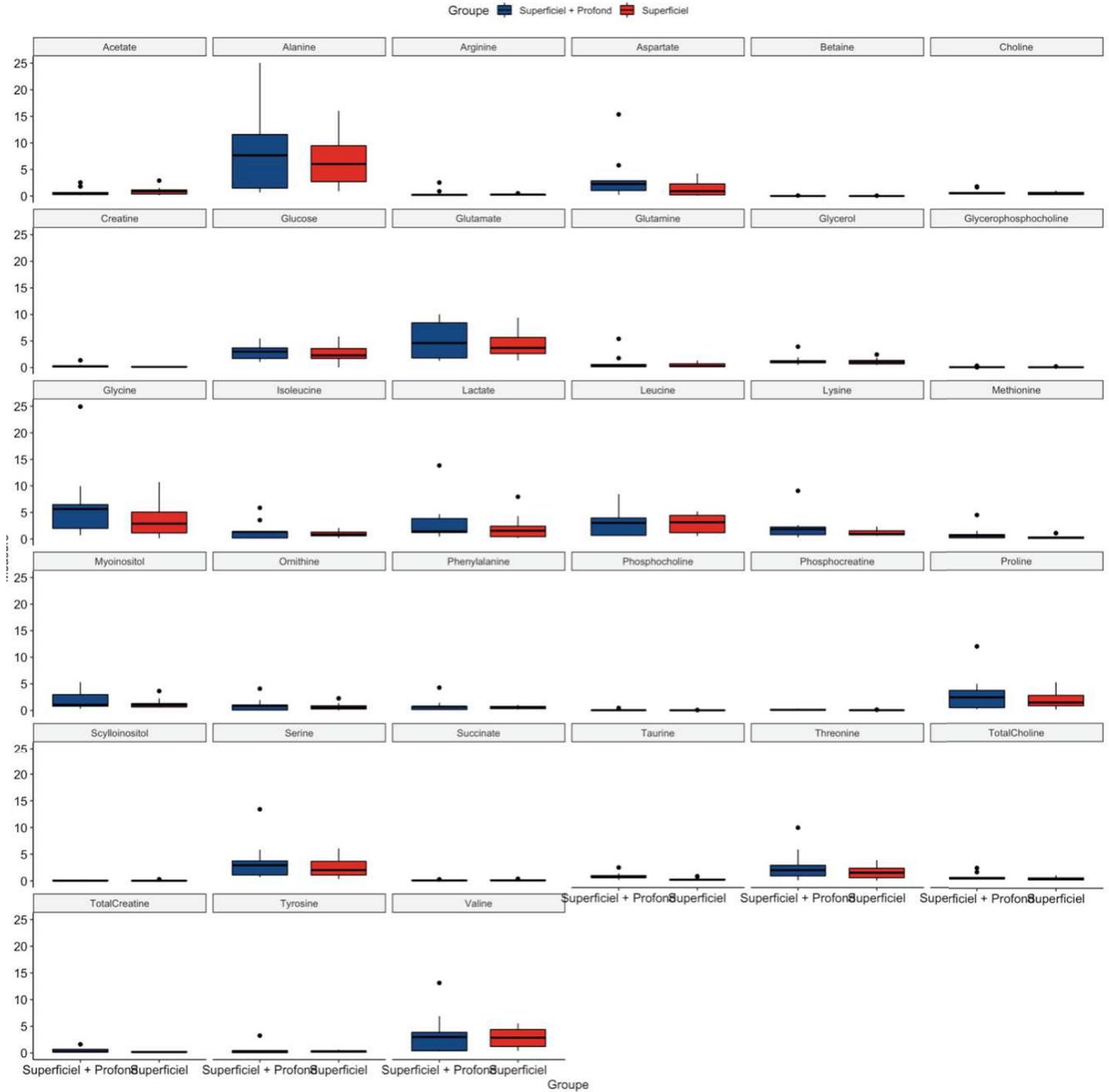


Figure 5 : Résultats de l'analyse univariée de la comparaison de lésions endométriosiques superficielles entre les patientes n'ayant que ces lésions (superficiel) et celles ayant également des lésions profondes (superficiel + profond).

IV) Discussion

a) Introduction

La métabolomique est une discipline datant de 1971 (56), mais il a fallu attendre 1998 pour voir apparaître sa première utilisation pratique avec l'exploration du métabolome de la levure (57). Celle-ci est née de la nécessité de comprendre, avec toujours plus de précision, la physiologie des éléments biologiques avec des questions auxquelles la génomique, la transcriptomique ou la protéomique ne pouvaient pas répondre (cf. annexe 1). Depuis, son application en médecine s'est progressivement démocratisée au début des années 2000 avec des recherches sur le diabète, les maladies auto-immunes comme le lupus ou la polyarthrite rhumatoïde, les cardiopathies, les cancers (58) et même sur les pathologies psychiatriques (54,59).

Aujourd'hui, il existe deux utilisations possibles de cette science. Tout d'abord, la métabolomique ciblée « targeted metabolomic » qui va rechercher seulement certains métabolites connus ou bien des métabolites issus d'une voie métabolique d'intérêt. L'autre option est la recherche du plus de métabolites possibles afin de définir le métabolome, on parle alors de « untargeted metabolomic » (60) ou « profilage métabolique ».

La première permet, par exemple, d'étudier l'effet d'un traitement sur le fonctionnement d'une enzyme mais aussi d'identifier certains métabolites pouvant représenter de potentiels marqueurs d'une pathologie. La deuxième va être utilisée en complément des techniques déjà connues (génomique, etc..) pour connecter le génotype et le phénotype à un niveau moléculaire et ainsi étudier la physiopathologie d'une maladie.

Notre objectif étant d'utiliser la métabolomique à des fins de compréhension physiopathologique, nous avons donc pris en compte l'ensemble des voies métabolomiques existantes. Notre travail utilise donc l'approche non ciblée, « untargeted metabolomic ».

b) Choix de la méthode

Deux technologies permettent aujourd'hui d'extraire les métabolites d'un échantillon : la spectrométrie de masse (SM) et la résonance magnétique nucléaire (RMN). Chacune de ces deux techniques ont le même objectif d'identifier et de quantifier les composés moléculaires d'un produit. La spectrométrie de masse, comme son nom l'indique, va séparer les molécules selon leur masse. Son principe est le suivant : les molécules sont d'abord vaporisées puis ionisées en phase gazeuse. Elles sont ensuite séparées au sein d'un analyseur en fonction de leur rapport m/z (m étant la masse et z la valence des ions). Un détecteur va transformer les ions ainsi produits en signal électrique, qui va pouvoir être retranscrit sur ordinateur sous la forme d'un spectre (61). Lorsque la SM est réalisée sur un échantillon de tissu, la première étape va permettre la lyse cellulaire afin d'en libérer les protéines, on parle de « protein extraction » qui va être responsable de la destruction de l'échantillon étudié. Le principe de la RMN est quant à lui détaillé en annexe 2.

Chacune de ces deux méthodes présente ses avantages et ses inconvénients propres (62). La RMN fonctionne sans préparation de l'échantillon (elle n'a pas de phase d'ionisation) et n'est donc pas destructrice. L'échantillon peut donc être stocké puis réutilisé pour de nouvelles analyses. De plus, cette technique présente une excellente reproductibilité. La SM, en revanche, possède une meilleure sensibilité et spécificité qui permet d'identifier plus facilement les métabolites d'intérêt. Elle permet également, grâce à différentes techniques (LC-MS ou GS-MS), d'identifier un plus grand nombre de métabolites que la RMN.

Ainsi dans la métabolomique, la RMN est la méthode de choix pour le profilage métabolomique, alors que la spectrométrie de masse convient mieux à l'analyse ciblée. Ces deux méthodes permettent par ailleurs, en analyse rapide, d'obtenir les spectres métaboliques en une dizaine de minutes. D'un point de vue pratique, la RMN nécessite plus d'espace de travail ainsi qu'un accès à de l'azote liquide pour le refroidissement. Un spectromètre de masse est bien plus petit et peut trouver sa place plus facilement dans n'importe quel laboratoire, il est aussi généralement moins cher.

Plutôt que de privilégier une méthode par rapport à l'autre, la recherche contemporaine peut profiter de ces deux outils et de leur synergie afin d'accélérer les découvertes dans le domaine de la métabolomique(63).

Nous avons, pour notre travail, préféré l'analyse RMN-HRMAS à la spectrométrie de masse, qui convient mieux à notre objectif de profilage et qui, par le maintien de l'intégrité des prélèvements, est plus adaptée à l'approche chirurgicale. En effet, un des intérêts de notre étude étant d'objectiver certains métabolites pouvant potentiellement être associés à un meilleur pronostic chirurgical, l'intégrité des prélèvements est importante afin de pouvoir confirmer la maladie endométriosique par des analyses anatomopathologiques concomitantes à la RMN.

c) Métabolomique et endométriose

La métabolomique a fait ses débuts dans le domaine de l'endométriose en 2012 avec l'étude de Dutta et al (64). Celle-ci recherchait, grâce à la RMN, des métabolites dans le sang pouvant être de potentiels biomarqueurs d'un stade précoce de la pathologie. Dans le sérum des patientes atteintes, 13 métabolites d'intérêt ont été retrouvés, mais avec une sensibilité modérée à 80%. En suivant cette étude, 39 autres ont utilisé la métabolomique dans la recherche sur l'endométriose entre 2012 et 2020 et sont décrites dans une revue de la littérature publiée en 2021 (53). Sur ces 39 études, 19 ont évalué l'impact de l'endométriose sur le métabolome. Parmi elles, 11 études cas-témoins, 5 études de cohortes prospectives, 2 études pilotes et 1 analyse transversale. Il est intéressant de constater que ces études se concentrent sur la recherche de métabolites discriminants pouvant potentiellement aider à poser le diagnostic d'endométriose en comparant des profils de sujets sains avec des patientes atteintes. Leur but étant de pouvoir proposer un test non invasif (prélèvement sanguin ou urinaire) pour répondre à l'enjeu du retard diagnostique et ainsi éviter des interventions chirurgicales diagnostiques. On retrouve parmi les 19 études, 8 qui ont étudié des échantillons de sérum, 1 de l'urine, 5 du liquide folliculaire, 6 de l'endomètre eutopique (intra utérin), 2 du liquide péritonéal et une a analysé des lésions endométriosiques intra abdominales. La méthode utilisée était la SM (n = 10) ou la RMN (n = 9). Ces

études corroborent toutes sur le fait qu'il existe une réelle différence de métabolisme entre les patientes atteintes d'endométriose comparativement aux patientes non atteintes.

Les résultats de ces études sont cependant contradictoires avec certains métabolites (particulièrement les acides aminés) qui ont une concentration sérique augmentée dans une étude et diminuée dans une autre, ce qui indique qu'il n'y a pas encore, à ce jour, de marqueurs suffisamment discriminants et reproductibles pouvant faire office de test diagnostique. Ces divergences peuvent s'expliquer en partie par des différences de méthodes. Il a, en effet, été montré qu'un des challenges de la métabolomique est l'absence de standardisation des études (65). Dans l'exemple de l'endométriose, les études prennent en compte des prélèvements réalisés chez des patientes à différents moments de leur cycle ou chez des patientes ayant tout type d'endométriose (stade ASRM I à IV). Or, la métabolomique étant une traduction au plus proche du phénotype, elle peut présenter d'importantes variations selon les facteurs extrinsèques ou intrinsèques (exemple des variations des taux hormonaux) auxquels sont soumises les patientes. Il est donc attendu d'avoir des différences de métabolome si les patientes ne sont pas complètement comparables. Vicente-Muñoz et al ont montré cette différence de métabolome entre la phase folliculaire et la phase lutéale, tout en écartant 3 métabolites dont la concentration variait chez la patiente endométriosique, indépendamment du moment du cycle (66).

Il est également intéressant de constater qu'à l'exception de l'étude d'Adamyán et al (67) en 2017 il n'existe, à notre connaissance, aucune autre étude publiée où les analyses métabolomiques ont été effectuées directement sur les lésions endométriosiques. En effet, la plupart se sont basées sur des prélèvements de cellules endométriales eutopiques, c'est-à-dire effectués à la pipelle de cornier. Cette démarche était justifiée par la volonté de trouver un métabolite diagnostique identifiable facilement. En suivant la théorie de la menstruation rétrograde, on pourrait se dire qu'il est possible de déduire le métabolome des lésions intra endométriales, en analysant le métabolome des cellules eutopiques dont elles dérivent. On sait cependant que ces cellules endométriales vont être impactées par les anomalies du péritoine pour devenir des cellules endométriosiques (23) et que ces cellules endométriales ectopiques diffèrent d'un point de vue organique à celles retrouvées dans l'utérus des mêmes patientes

(7). En raison de tous ces phénomènes intra abdominaux pouvant impacter les cellules endométriosiques, le seul moyen d'obtenir leur métabolome, et donc leur phénotype, est de prélever directement les lésions. Seule l'étude d'Adamyán et al a effectué ce type d'analyse et a permis d'objectiver cette différence de métabolome entre les cellules eutopiques et ectopiques chez une même patiente en démontrant donc l'intérêt d'étudier les lésions intra péritonéales. Cette étude n'a cependant exploré que des patientes à un stade avancé d'endométriose (3 et 4 selon l'ASRM), et a fait le choix d'utiliser la SM et l'analyse multivariée PLS-DA. De plus, aucune comparaison des lésions endométriosiques entre elles n'a été réalisée.

Dans la continuité de ce travail nous avons donc, sans se limiter à la recherche de marqueurs diagnostics, voulu approfondir ces études en comparant les lésions entre elles selon leur type (en ne prenant pas en compte tous les stades) et en les comparant également au péritoine sain. De plus, afin d'éviter la destruction des prélèvements, nous avons privilégié la technique RMN. Enfin, nous avons choisi l'algorithme ADEMA pour notre analyse multivariée.

d) Analyse multivariée

L'autre particularité de ces études est l'utilisation d'analyses multivariées PLS et PCA pour comparer les métabolites des sujets atteints et des contrôles sains. Ces analyses reposent sur l'idée que la corrélation entre les métabolites est linéaire, ce qui n'est pas le cas (figure 6 : schéma annoté du cycle de Krebs). Pour pallier cette difficulté, il existe des modèles d'analyses multivariées non linéaires comme la « PCA non linéaire », mais son utilisation est difficilement applicable aux métabolites et n'est donc pas utilisée dans ces études. Concernant l'analyse univariée, si celle-ci reste adaptée pour isoler un métabolite d'intérêt (pour un test diagnostique par exemple), les faibles effectifs des études sur les métabolites de l'endométriose ne permettent que difficilement d'avoir des résultats significatifs. En effet, l'étude avec le plus grand nombre de patientes est celle de Dutta et al (68) avec $n = 98$. Les autres ont un effectif plus faible, Li et al comptent $n = 21$ patientes atteintes d'endométriose (69), Adamyán et

C'est donc pour répondre à ce challenge qu'est née l'analyse ADEMA. Celle-ci peut être réalisée sur un petit nombre de patientes et respecte la non-linéarité des voies métaboliques. Elle a montré une supériorité de précision de 31% par rapport aux autres algorithmes (55). Cette méthode a été utilisée en oncologie, mais pas encore sur l'endométriose. Notre travail est, à notre connaissance, le premier utilisant ce procédé dans l'étude des métabolites de l'endométriose.

e) Résultats

- Comparaison du péritoine sain avec des lésions endométriosiques

Les précédentes études se sont attardées à comparer des prélèvements issus de sujets sains avec ceux de sujets atteints. La différence de métabolome chez les patientes endométriosiques étant aujourd'hui affirmée, nous avons souhaité approfondir. Il s'agissait de savoir si, chez les patientes endométriosiques, le métabolome variait également selon la localisation et la profondeur des lésions et si le péritoine visuellement sain était également touché.

En effet, nous avons déjà abordé plus haut les difficultés concernant la prise en charge de l'endométriose superficielle. De plus, s'il a été montré que l'endométriose « invisible », c'est-à-dire visible uniquement à l'anatomopathologie, était une entité dont l'existence était non prouvée (73), il existe des mécanismes affectant les voies physiopathologiques pouvant causer des douleurs même à distance des lésions (et donc dans le péritoine visuellement sain). Nous avons donc cherché à objectiver si ces mécanismes pouvaient avoir une traduction dans le métabolome en comparant le péritoine visuellement sain et les lésions visibles. Notre comparaison objective une nette différence entre le péritoine visuellement sain et les lésions endométriosiques. L'activité métabolique est plus intense au sein des lésions endométriosiques, avec une concentration plus élevée de la majorité des métabolites dans les lésions endométriosiques. On observe cependant que l'arginine à une concentration similaire entre le péritoine visuellement sain et les lésions (profondes ou superficielles). Cela concorde avec les résultats obtenus en 2018 par Dutta et al et Li et al (68,69), où la concentration de ce métabolite était augmentée dans l'endomètre des patientes atteintes mais diminuée dans le sérum. L'arginine intervient

dans la vasodilatation artérielle en participant à la synthèse du monoxyde d'azote (74). Sa présence accrue dans les lésions endométriosiques et à distance de ces dernières pourrait, via des modifications de la dilatation artérielle, affecter le péritoine et causer des douleurs. De plus, sa concentration ne varie pas entre les lésions profondes et superficielles, évoquant un mécanisme indépendant de la profondeur de l'atteinte.

Le péritoine visuellement sain représente également des similitudes avec l'endométriose superficielle des taux de leucine, méthionine et d'ornithine. Cette dernière appartient à la même voie que l'arginine, en étant un produit de la dégradation de celle-ci. La leucine intervient dans l'activation du complexe mTOR, enzyme responsable de croissance et de survie cellulaire (75), elle était également retrouvée en plus grande concentration dans l'étude de Li et al (69). La méthionine, quant à elle, joue un rôle important dans la méthylation de l'ADN et la biosynthèse des protéines. L'augmentation de ces métabolites dans le péritoine visuellement sain (à un taux similaire à celui des lésions superficielles) pourrait expliquer des symptômes importants malgré une faible étendue lésionnelle visible. Ces similitudes entre le péritoine sain et endométriosique concorde avec l'hypothèse (23) que l'endométriose est probablement une maladie péritonéale.

L'endométriose profonde présente, par rapport au péritoine sain, une diminution du taux de phosphocholine, Marianna et al observaient également une diminution de ce métabolite dans les stades avancés d'endométriose (76). Celui-ci ayant un rôle dans la réponse immunitaire de l'organisme (77), une modification de sa concentration pourrait participer à expliquer la progression de l'endométriose dans la profondeur des tissus.

Afin d'approfondir ces observations il pourrait être intéressant, dans une future étude, de comparer le péritoine visuellement sain de patientes endométriosiques avec le péritoine de patientes contrôles saines.

- Comparaison des différents types de lésions

La différence de métabolome entre les patientes en fonction du stade de la maladie a déjà été prouvée dans des études précédentes (53). Ces différences ont cependant été objectivées sur des prélèvements indirects (sanguin, urine...) et non sur des lésions. Nos résultats tendent donc à confirmer la différence de métabolome entre l'endométriiose superficielle et l'endométriiose profonde avec une variation de taux de près de 23 métabolites. Cette différence de métabolisme peut sous tendre à une différence de physiopathologie avec un devenir différent de la cellule endométriosique selon les facteurs intra péritonéaux auxquelles elle est soumise.

- Comparaison des lésions superficielles

Nous avons également comparé les prélèvements de lésions endométriosiques superficielles selon qu'ils proviennent de patientes n'ayant que des lésions superficielles ou de patientes présentant également des lésions profondes. Nous retrouvons une différence avec une variation des taux de 19 métabolites. Cela signifie que si cliniquement deux lésions endométriosiques superficielles peuvent se ressembler, elles présentent un phénotype différent si des lésions profondes sont également présentes. Cela rejoint les récents travaux (7,16,26) sur la physiopathologie de l'endométriiose insistant sur la multiplicité des facteurs (immunologiques, organiques, inflammatoires...) pouvant influencer sur le développement des lésions. Ainsi, on peut supposer que la présence de lésions profondes influe sur la formation de lésions superficielles ou inversement (par phénomène inflammatoire par exemple) ou bien qu'il existe plusieurs types distincts d'endométriiose superficielle (déjà supposé par le polymorphisme des lésions (46)). Il y aurait alors possiblement une classe d'endométriiose superficielle partageant sa physiopathologie avec l'endométriiose profonde et une autre classe indépendante ayant une origine différente. Chaque patiente est unique quand on analyse aussi précisément le phénotype moléculaire, et l'intrication des divers facteurs immunologiques entre eux est extrêmement complexe. Objectiver cette diversité dans le métabolome peut permettre d'appréhender le polymorphisme de cette pathologie. Celle-ci serait en effet très sensible aux facteurs extérieurs et la moindre modification aurait

une traduction métabolomique. Le fait qu'on retrouve cliniquement ce polymorphisme dans les symptômes peut nous amener à penser que chaque patiente présente finalement « son » endométriose, modelée par les différents phénomènes (inflammatoire, immunitaire...) qui lui sont propres.

- Comparaison en fonction de l'issue chirurgicale

Nos résultats étant concluants et prometteurs sur l'utilité de la métabolomique dans la recherche sur la physiopathologie de l'endométriose, nous avons voulu explorer également de nouvelles pistes de réflexion. Ainsi, à l'instar de l'utilisation pour des tests diagnostiques comme les autres études, nous sommes posés la question d'une éventuelle utilisation dans la recherche de facteurs pronostics. Ainsi, nous avons réalisé une comparaison du métabolome des lésions endométriosiques superficielles en fonction de l'issue chirurgicale. Nous avons, pour cela, utilisé les données disponibles, c'est-à-dire celles recueillies lors des consultations réalisées à 2 mois post-opératoire. Certaines patientes présentaient encore des syndromes douloureux (n = 6) lors de la consultation et d'autres étaient asymptomatiques (n = 16). La comparaison retrouve une différence de métabolome entre ces deux groupes. Si ces résultats sont théoriquement intéressants, ils sont à utiliser prudemment. En effet, nous ne disposons pas assez de recul (2 mois étant un délai trop court) et nous n'avons pas effectué de questionnaire dédié à la qualité de vie. On sait que les mécanismes de la douleur sont complexes chez les patientes endométriosiques (44) comme décrit plus haut. Cette différence de métabolome objectivée ici, sous réserve d'une validation par un travail dédié, pourrait permettre d'expliquer pourquoi certaines patientes présentent toujours des douleurs malgré la chirurgie. Une théorie qui en découle serait de penser qu'il existe des patientes chez qui les lésions endométriosiques seraient à l'origine de remaniements inflammatoires et d'autres patientes chez lesquelles les mécanismes inflammatoires seraient à l'origine de la lésion endométriosique. Cette différence pourrait se traduire dans le métabolome tel que nous l'observons ici. On comprendrait donc que dans le premier cas l'exérèse des lésions pourrait réduire les symptômes et que dans le deuxième cas la chirurgie ne

permettrait pas de traiter l'origine de la pathologie. Une autre application potentielle de ces résultats serait d'identifier des profils métabolomiques sériques spécifiques d'un pronostic chirurgical. On pourrait alors, de la même manière que pour le diagnostic de l'endométriose, effectuer un prélèvement non invasif chez les patientes n'ayant pas d'indication chirurgicale formelle et décider de surseoir potentiellement à la chirurgie en fonction du résultat. Cela permettrait d'éviter les multiples interventions qui, pour de nombreuses patientes, n'ont pas l'impact espéré. Une étude focalisée sur cet objectif avec un plus grand nombre de patientes et un recueil standardisé des symptômes pré et post-opératoires serait nécessaire pour confirmer ces théories.

- Analyse univariée

Compte tenu du faible nombre de prélèvements finalement analysés, l'analyse univariée ne nous a permis d'identifier que peu de différences significatives entre les prélèvements. Cela renforce l'intérêt de l'analyse ADEMA qui permet d'avoir des résultats exploitables même avec un nombre de prélèvements minime.

f) Points fort de l'étude

Il s'agit, à notre connaissance, de la première étude utilisant l'algorithme ADEMA dans la recherche métabolomique de l'endométriose, outil qui a prouvé sa supériorité par rapport aux autres analyses multivariées. Celui-ci gagnerait à être utilisé sur des prochains travaux.

Notre travail est, à notre connaissance, le premier dans le domaine de la métabolomique s'appuyant sur des prélèvements de lésions superficielles endométriosiques, de péritoine visuellement sain et les comparant. Si la métabolomique est prometteuse dans la recherche de biomarqueurs diagnostics, nous avons montré l'intérêt de ce procédé dans la compréhension de la physiopathologie de l'endométriose.

g) Limites de l'étude

La principale difficulté que nous avons rencontrée concerne les échantillons prélevés. Les prélèvements à visée métabolomiques ont été réalisés en complément du prélèvement anatomopathologique et donc effectués peut-être trop en périphérie de la lésion d'où le taux élevé de graisse. Ainsi, plus de la moitié des échantillons n'ont pas pu être inclus dans l'analyse. En conséquence, plusieurs métabolites n'ont pas pu être analysés. Nous n'avons également pas pris en compte la phase hormonale dans laquelle se trouvaient les patientes au moment de l'intervention, ce qui peut être à l'origine de biais de nos résultats. Nous n'avons pas non plus pris en compte la durée d'évolution des symptômes lors de l'inclusion, ni de la durée de prise des traitements. Or, l'évolution des lésions dans le temps est incertaine, l'histoire naturelle de cette maladie est encore débattue (46). Il peut exister un changement du sous type d'endométriose, une progression ou une disparition des lésions après traitement ce qui peut être une source de biais quand on analyse le métabolome à un instant T. Nous avons également fait le choix de classer les endométriomes dans le groupe « endométriose profonde » afin de réduire le nombre de comparaisons à effectuer. Les endométriomes ayant une physiopathologie différente des autres lésions, ce choix peut être source de biais dans l'analyse du métabolome.

Comme décrit par Ortiz et al (53), chaque étude de la métabolomique de l'endométriose présente des méthodes différentes. Cela va de la sélection des patientes, au choix de l'analyse statistique utilisée. Si cette diversité peut permettre d'explorer plusieurs pistes différentes, il est difficile de comparer entre elles les études afin d'en obtenir des résultats applicables à notre pratique. Nous avons par exemple fait le choix d'utiliser la RMN et non la SM, ainsi qu'ADEMA. Il serait donc intéressant de standardiser les protocoles d'échantillonnage et d'analyse afin d'augmenter le nombre de données comparables entre elles et d'accroître donc la probabilité de trouver des résultats applicables.

V) Conclusion

Ce travail est innovant dans l'utilisation de la métabolomique appliquée à la recherche sur l'endométriose. En effet, il s'agit à notre connaissance de la première étude utilisant la technique RMN-

HRMAS sur des prélèvements de lésions endométriosiques ectopiques intra-péritonéale. C'est également la première étude métabolomique analysant directement des échantillons de lésions péritonéales superficielles de l'endométriose en les comparant. Enfin, c'est la première fois qu'est utilisée l'analyse multivariée ADEMA dans l'étude métabolomique de l'endométriose.

Cette étude réalisée sur 59 patientes opérées entre 2019 et 2021 a permis d'analyser près de 48 prélèvements comprenant des échantillons de péritoine sain, de lésions superficielles endométriosiques et de lésions profondes. Les résultats, en accord avec les autres études réalisées sur le sujet, corroborent sur l'utilité de la métabolomique dans la compréhension physiopathologique de l'endométriose et dans l'application potentielle à notre pratique clinique.

Il existe des profils métabolomiques propres à chaque lésion endométriosique. La métabolomique des lésions péritonéales superficielles diffère selon le stade de la maladie et l'association avec des lésions profondes. Ces résultats sont encourageants mais devront être confirmés par des études à plus grande échelle.

VU

Strasbourg, le 17.08.2022

Le président du jury de thèse

Professeur.....

Prof. Chrif AKLADIOS
 Pôle de Gynécologie, Obstétrique et Sénologie
 Hôpital de Hautepierre
 67000 STRASBOURG CEDEX
 Tél : 03 88 12 74 55
 Fax : 03 88 12 74 57

VU et approuvé

Strasbourg, le 05 SEP. 2022

Le Doyen de la Faculté de

Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBILIA

Annexe 1 : « Omic » et endométriose

La recherche médicale sur l'endométriose a bénéficié de multiples avancées scientifiques au cours des décennies, permettant de mieux comprendre la physiopathologie (54).

La génomique, grâce au séquençage du génome, a permis de mettre en évidence chez les patientes endométriosiques (et particulièrement dans les stades avancés) un certain polymorphisme au sein des régions de l'ADN pour les voies de régulation de l'inflammation, de l'angiogenèse, de la prolifération cellulaire, de l'adhésion et sur les gènes suppresseurs de tumeur. Si ce polymorphisme peut expliquer l'héritabilité avec des mutations se retrouvant chez plusieurs membres d'une même famille, il ne suffit pas à expliquer à lui seul le développement de la maladie. En effet, la majorité des modifications génétiques associées à l'endométriose se trouve dans des régions non codantes de l'ADN. Afin de comprendre comment ces régions peuvent ou non s'exprimer chez certaines patientes, une analyse plus avancée est nécessaire.

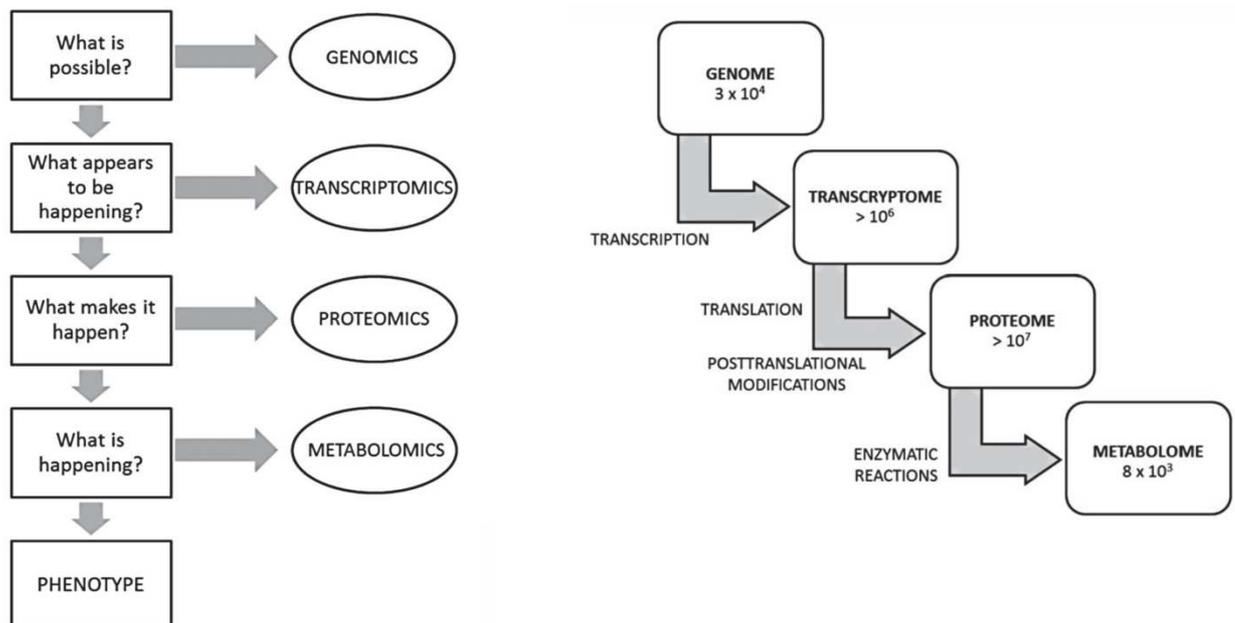
L'épigénomique ou épigénétique étudie les modifications héritables de la fonction d'un gène qui ne sont pas liées à un changement de la séquence ADN, mais aussi les modifications des protéines associées à l'ADN responsables de la méthylation (29,54). Ainsi, les modifications épigénétiques affectent l'expression d'un gène sans en altérer la séquence ADN. Des variations de méthylation de nombreux gènes ont pu être mises en évidence au sein des cellules endométriosiques. Par exemple, le gène *Erβ* codant pour les récepteurs aux œstrogènes présente une méthylation altérée de son promoteur. Cela engendre une augmentation de son expression au sein des cellules endométriosiques par rapport aux cellules endométriales. Ainsi, une série d'incidents épigénétiques, ceux transmissibles à la naissance auxquels se rajoutent ceux survenant dans la vie de la patiente, serait nécessaire pour permettre aux cellules endométriales saines de présenter des modifications nécessaires à leur implantation et leur développement en endométriose dans le péritoine (29).

La transcriptomique ou génomique fonctionnelle étudie, quant à elle, le transcriptome, c'est-à-dire l'ARNm produit dans une cellule en fonction du temps et des conditions auxquelles sont soumises les cellules. Elle a permis de constater la divergence d'expression des gènes entre les cellules endométriales ectopiques et l'endomètre sain. On retrouve à nouveau les gènes responsables de l'adhésion cellulaire, des voies de signalisation, des processus inflammatoires et de l'apoptose. De plus, la transcriptomique a permis de mettre en évidence des microARN (ARN non codant se fixant aux autres molécules d'ARN pour en modifier la traduction) pouvant être de potentiels biomarqueurs permettant de faciliter le diagnostic. Cependant, devant une grande variabilité de résultats entre les études et le grand nombre de molécules identifiées (78), l'utilisation en pratique clinique est encore limitée.

La protéomique étudie les variations des protéines issues de la transcription du génome. Étant donné le nombre de protéines présentes dans l'organisme, son étude est naturellement plus complexe que pour les autres « omics ». Concernant l'endométriose, les modifications observées peuvent être une cause ou une conséquence de la pathologie. On retrouve des modifications dans l'expression des protéines intervenant dans les mécanismes inflammatoires, immunitaires et apoptotiques. Une revue de la littérature publiée en 2015 recense toutes les protéines mises en jeu dans la physiopathologie de l'endométriose (79). Bien que de nombreuses protéines d'intérêt ont été identifiées, leur grand nombre rend difficile leur utilisation en clinique. La dernière grande étude datant de 2019 (80) identifie près de 1400 biomarqueurs protéiques potentiels mais le meilleur marqueur discriminant de l'endométriose reste le CA-125. Malheureusement, celui-ci manque de spécificité pour être utilisé seul pour le diagnostic.

Enfin, dernière avancée au sein des « omics », la métabolomique consiste en l'étude du « métabolome » c'est-à-dire de l'ensemble des métabolites cellulaires présents au sein de tout matériel biologique (organisme, tissu, fluide, cellule) (81,82). Les métabolites sont des petites molécules (< 1kDa) incluant, entre autres, les nucléosides, les acides aminés, les acides gras (lipides) et les carbohydrates. Celles-ci

témoignent du métabolisme de l'élément étudié et donc de son activité « réelle ». D'où l'intérêt de la métabolomique, qui permet donc d'apprécier le phénotype, l'état physiologique d'un tissu, d'une cellule ou d'un fluide (83), ainsi que sa réaction à un éventuel traitement. L'étude des métabolites exogènes peut aussi permettre d'étudier le métabolisme d'un médicament au sein de l'organisme. Cela favorise également l'évaluation du développement et la progression d'une pathologie. De plus, le nombre de métabolites présents (environ 8000) est bien inférieur aux millions de protéines et de transcrits ARN, rendant son analyse moins complexe. Bien que sa découverte remonte à 1971 (56), son utilisation en médecine s'est progressivement développée depuis les années 2000, puis plus spécifiquement dans l'endométriose dans les années 2010, avec l'étude métabolomique de sérum de patientes atteintes (64,84). Aujourd'hui, la métabolomique fait pleinement partie du paysage scientifique international avec un journal dédié (Metabolomics ©Springer) ainsi qu'une société savante « metabolomic society ». Il existe également une bibliothèque recensant tous les métabolites connus ([Human Metabolome Database](#)©) (85).



Figures 7 et 8 : Issues de l'article « Metabolomics in medical sciences - trends, challenges and perspectives » de Klupczy et al (78)

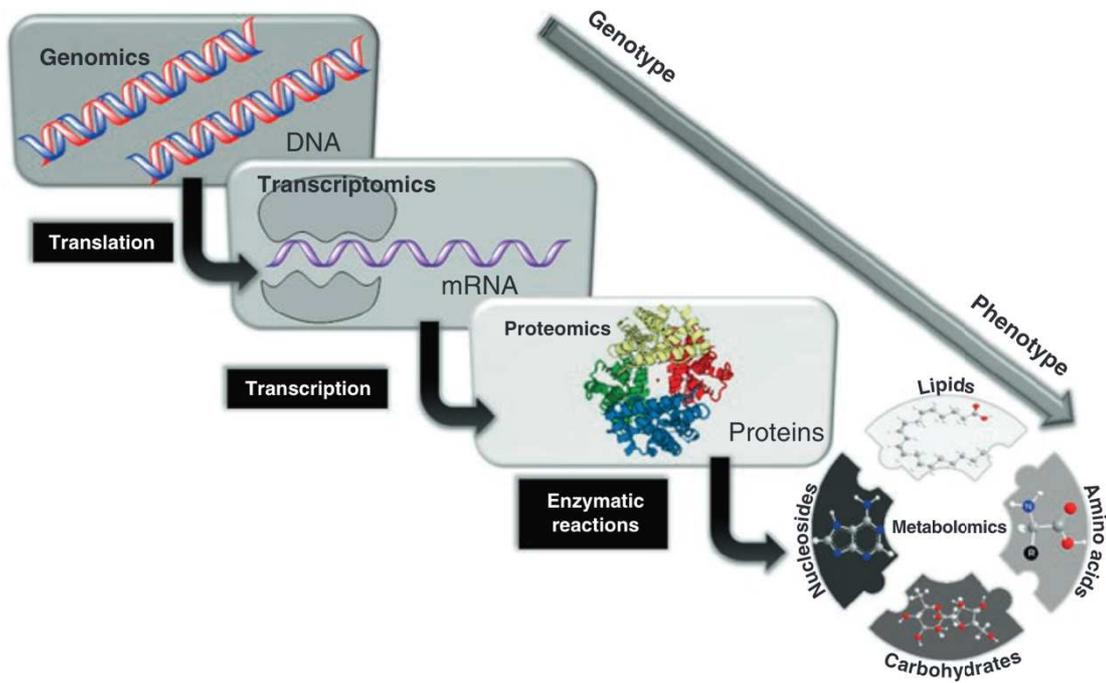


Figure 9 : Issue du livre de Klassen et al « Metabolomics: Definitions and Significance in Systems Biology »(81)

Annexe 2 : Rappel concernant l'analyse RMN

A) Généralités

La spectrométrie, ou spectroscopie, RMN (résonance magnétique nucléaire) peut s'expliquer de la façon suivante : l'appareil fonctionne comme un aimant qui va créer un champ magnétique externe et uniforme sous la forme d'ondes électromagnétiques. Celui-ci, en agissant sur les noyaux atomiques du produit analysé, va permettre d'en distinguer les constituants et donc de visualiser son « spectre » (86–90).

Chacun des noyaux atomiques possède un spin, c'est-à-dire qu'ils se comportent comme des petits aimants. Ce spin, propre à chaque noyau, est peu intense à l'état naturel et le magnétisme exercé est alors nul. Lorsque l'on exerce un champ magnétique, les spins de chacun des noyaux vont s'aligner dans la direction de ce champ (comme une boussole avec le magnétisme terrestre). Le magnétisme résultant, non nul, va pouvoir être perçu macroscopiquement, on dit qu'il « résonne ». Le spectromètre est équipé d'une sonde (figure 10) qui réalise à la fois l'excitation des atomes (par production du champ magnétique), mais également la réception du signal RMN.

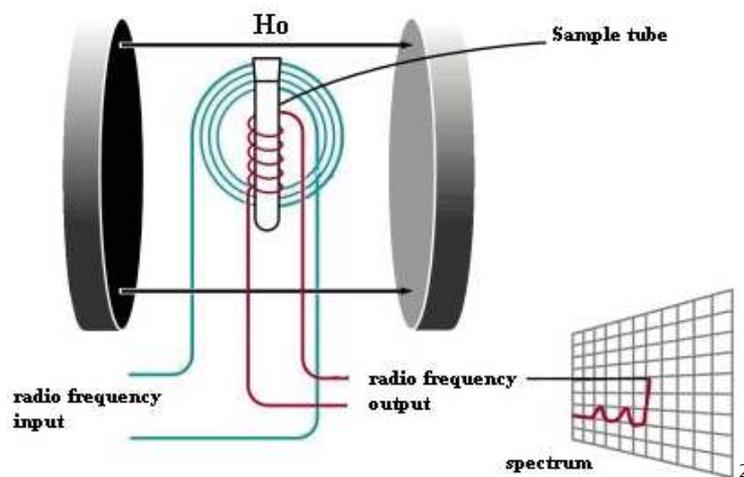


Figure 10 : Schéma d'une sonde RMN

² <https://lewebpedagogique.com/physique/la-spectroscopie-rmn/> Cédric Lemery ©

Une fois réceptionnés, les signaux magnétiques vont subir une transformation de Fourier permettant de générer le spectre sous une forme conventionnelle (figure 11) visualisable sur ordinateur, grâce au logiciel Bruker TopSpin®.

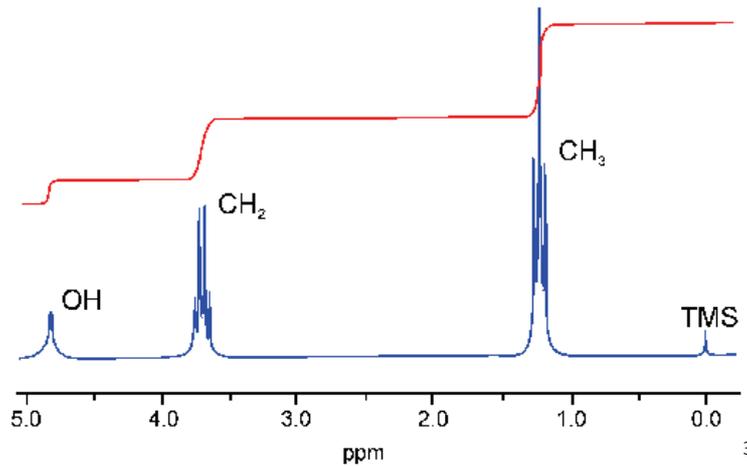


Figure 11 : Spectre RMN de l'éthanol

Le spectre obtenu est composé de plusieurs groupes de « pics » qui sont dus à l'influence des protons les uns sur les autres. En effet, chaque noyau ayant un magnétisme propre, ils vont chacun résonner à une certaine fréquence d'onde électromagnétique appelée fréquence de Larmor. Cependant, le spin d'un noyau va être influencé par les spins des autres noyaux qui lui sont associés au sein de la molécule. Sa fréquence de résonance va alors en être modifiée. Cette influence d'un noyau sur un autre est une constante indépendante du champ magnétique externe et va être à l'origine de l'aspect en « pics » sur le spectre avec des « singulets », des « triplets » ou des « quadruplets » en fonction du nombre de protons situés à proximité, chaque pic correspondant à un groupe de protons magnétiquement similaires. On dit qu'un groupe de protons va avoir $n+1$ pics s'il est à proximité d'un groupe de n protons. Le résultat est exprimé en ppm (partie par millions) et correspond aux différences de fréquences de résonance.

³ <https://lewebpedagogique.com/physique/la-spectroscopie-rmn/> Cédric Lemery ©

En fonction de l'aspect du signal mesuré il est donc possible d'en déduire les composants voisins de l'atome d'intérêt, c'est-à-dire le groupement atomique. L'identification de chacun des groupements atomiques avec leurs intensités relatives va permettre de reconstituer la molécule (figure 12).

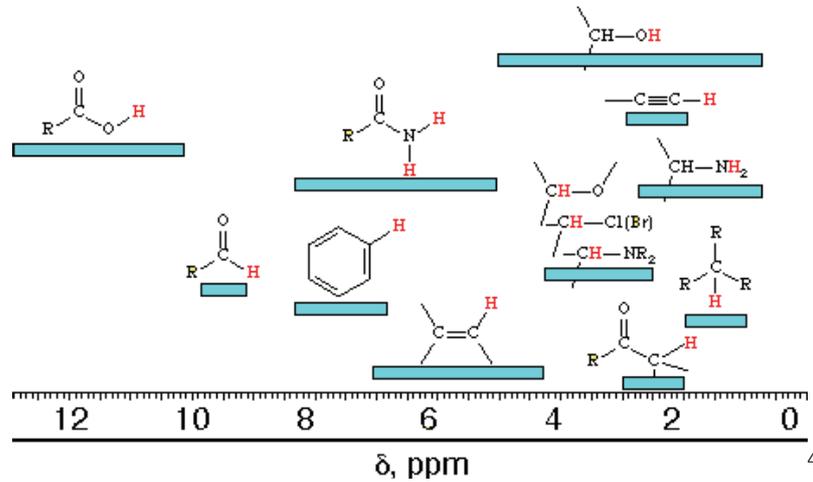


Figure 12 : Zones dans lesquelles les protons résonnent en fonction du groupe moléculaire auquel ils appartiennent

Une fois le spectre obtenu et les métabolites identifiés, il faut les quantifier afin de pouvoir comparer les différents prélèvements entre eux. Cette quantification se fait en réalisant l'intégrale du pic (c'est à dire l'aire sous la courbe) qui est proportionnelle à la masse de la molécule. La concentration du métabolite obtenue est ajustée sur celle de l'échantillon analysé puis comparée à celui d'une valeur de référence qu'est le pic du lactate. Cela permet l'obtention des concentrations des métabolites dans l'échantillon en nmoles/mg.

Dans notre étude, afin de gagner du temps, nous avons effectué une analyse semi-automatisée en utilisant des séquence CPMG (Carr-Purcell-Meiboom-Gill). Les pics sont alors analysés grâce au logiciel Bruker TopSpin© en utilisant une base de données home made constituée de métabolites de référence (91). Ce logiciel permet d'identifier et de quantifier rapidement les métabolites.

⁴ <https://lewebpedagogique.com/physique/la-spectroscopie-rmn/> Cédric Lemery ©

B) Précisions

Présent dans près de 100% des molécules étudiées, le noyau d'hydrogène ^1H représente l'élément de choix de l'analyse RMN. On parle donc de RMN ^1H , c'est-à-dire que l'on va rechercher le spectre proton. De plus, la RMN ^1H est rapide, il suffit de quelques minutes pour obtenir le spectre de l'échantillon. Il existe cependant d'autres atomes analysables. En effet, le spectromètre que nous avons employé est dit à « triple résonance » c'est-à-dire qu'il peut appliquer la RMN ^1H , ^{13}C et ^{31}P .

Ces principes physiques ne sont pas applicables à l'étude d'échantillons solides. En effet, les mouvements des molécules y sont plus lents que le signal RMN, et les spectres se superposent. Pour pallier à ce phénomène et obtenir un spectre semblable à celui des liquides, il est possible de faire tourner l'échantillon autour d'un axe incliné d'un angle « magique » $\arccos(1/\sqrt{3}) \approx 54,7^\circ$ autour du champ magnétique. On parle alors de RMN « HRMAS » pour « high resolution magic angle spinning ».

Par ailleurs, il existe plusieurs contraintes techniques à ces principes physiques. Tout d'abord, la RMN ne fonctionnant qu'à très basse température, un circuit de refroidissement à l'azote liquide est nécessaire. Ensuite, il faut ajouter du solvant à l'échantillon analysé dans l'insert. Nous utilisons à cet effet l'oxyde de deutérium, qui permet de stabiliser le champ magnétique extérieur dans le temps. On parle alors de « lock » et dans l'espace de « shim ». Le lock va empêcher les fluctuations de l'intensité du champ magnétique et le shim va le rendre homogène sur toute la surface analysée.

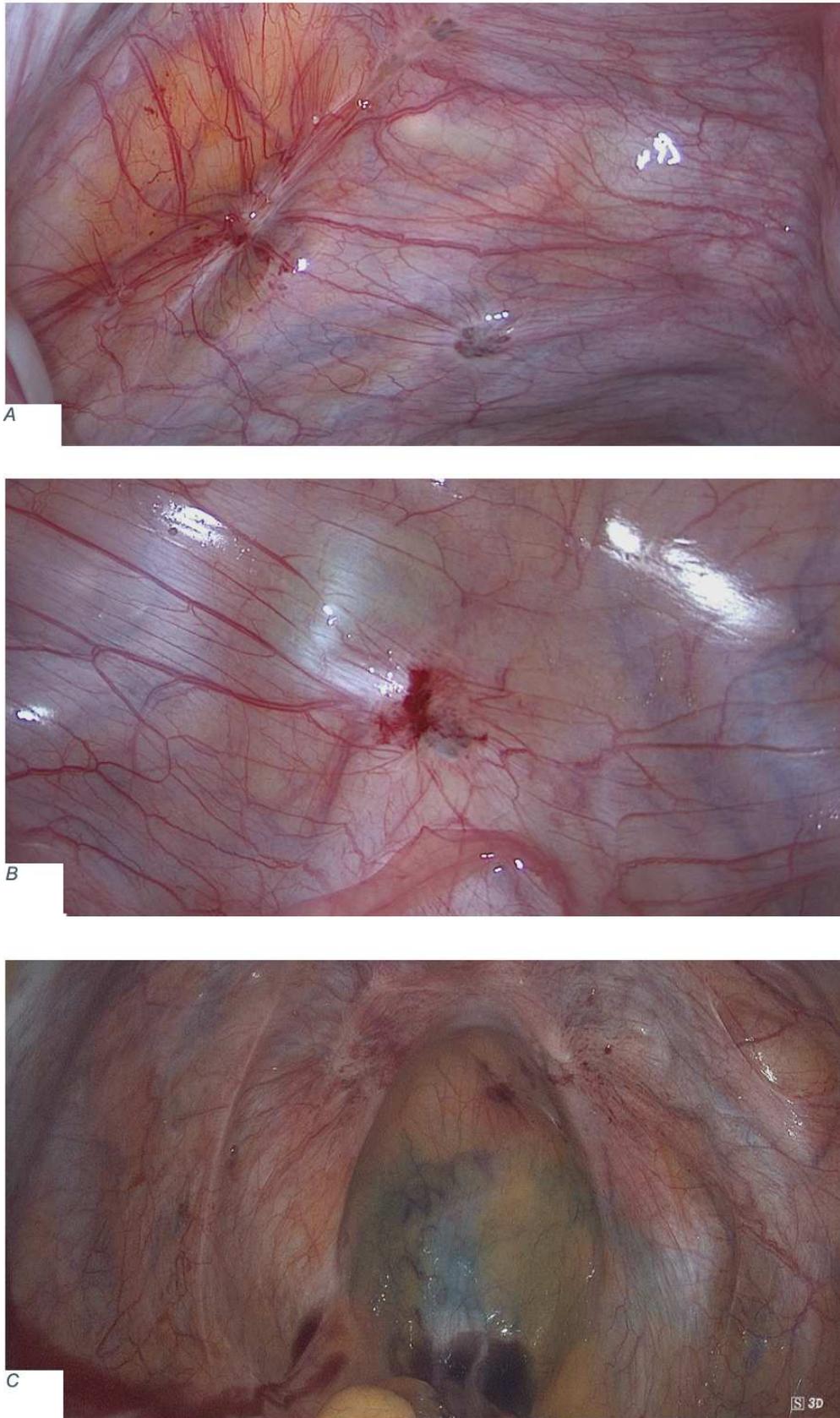
Annexe 3 : Endométriose et chirurgie

Figure 13 : Lésions péritonéales superficielles d'endométriose
A : fossette ovarienne gauche. B : fossette ovarienne droite. C : Douglass

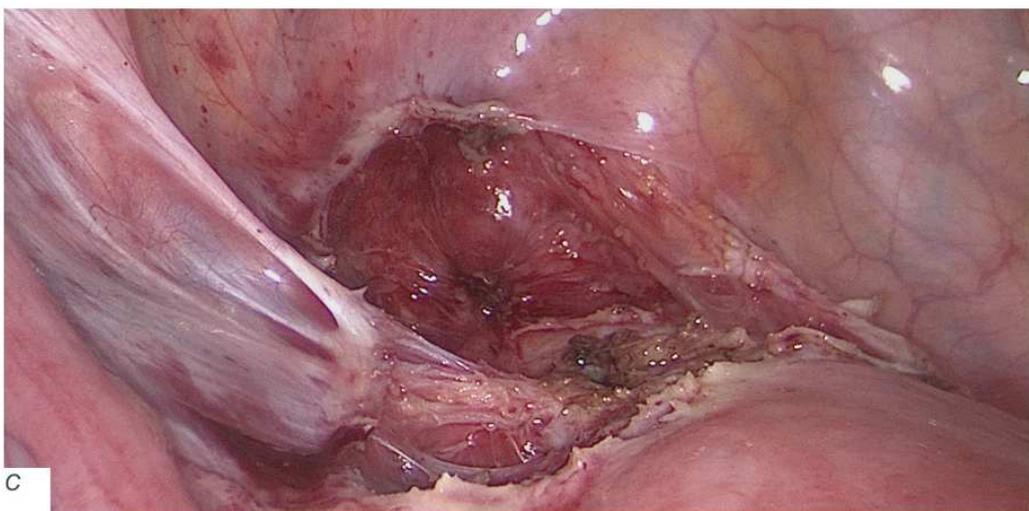
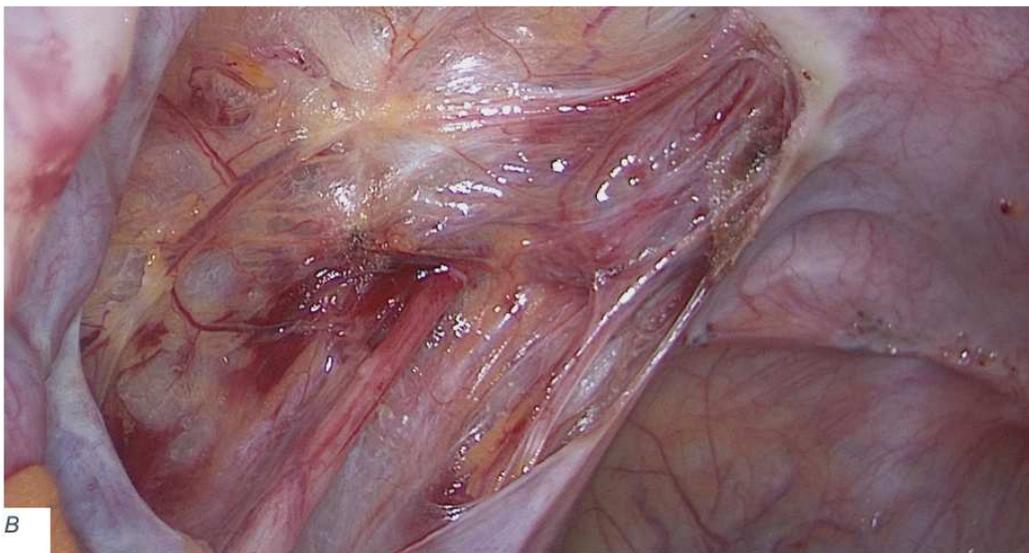
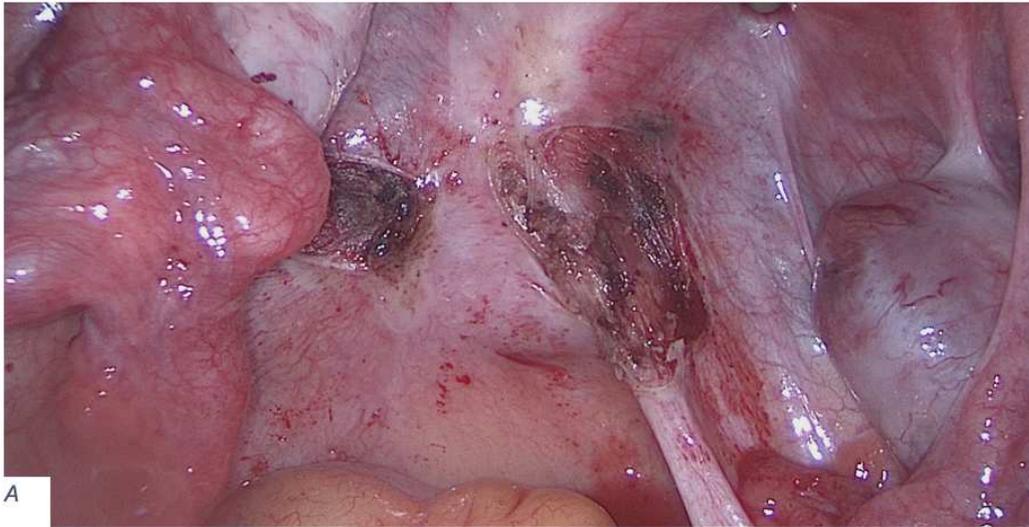


Figure 14 : Aspect post-opératoire d'une péritonectomie
 A : Ligaments utéro-sacrés. B : Fossette ovarienne gauche (même patiente que la A figure 13)
 C : Fossette ovarienne

Bibliographie

1. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Human Reproduction*. 1 mars 2014;29(3):400-12.
2. Eisenberg V, Weil C, Chodick G, Shalev V. Epidemiology of endometriosis: a large population-based database study from a healthcare provider with 2 million members. *BJOG: Int J Obstet Gy*. janv 2018;125(1):55-62.
3. Adamson GD, Kennedy S, Hummelshoj L. Creating Solutions in Endometriosis: Global Collaboration through the World Endometriosis Research Foundation. *Journal of Endometriosis*. janv 2010;2(1):3-6.
4. Surrey E, Soliman AM, Trenz H, Blauer-Peterson C, Sluis A. Impact of Endometriosis Diagnostic Delays on Healthcare Resource Utilization and Costs. *Adv Ther*. mars 2020;37(3):1087-99.
5. de Almeida Asencio F, Ribeiro HA, Ayrosa Ribeiro P, Malzoni M, Adamyan L, Ussia A, et al. Symptomatic endometriosis developing several years after menopause in the absence of increased circulating estrogen concentrations: a systematic review and seven case reports. *Gynecol Surg*. déc 2019;16(1):3.
6. Stochino-Loi E, Millochou JC, Angioni S, Touleimat S, Abo C, Chanavaz-Lacheray I, et al. Relationship between Patient Age and Disease Features in a Prospective Cohort of 1560 Women Affected by Endometriosis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. juill 2020;27(5):1158-66.
7. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med*. 26 mars 2020;382(13):1244-56.

8. Ballard K, Seaman H, de Vries C, Wright J. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study-Part 1. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. oct 2008;115(11):1382-91.
9. Kvaskoff M, Mu F, Terry KL, Harris HR, Poole EM, Farland L, et al. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? *Human Reproduction Update*. 1 juill 2015;21(4):500-16.
10. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P. Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers*. déc 2018;4(1):9.
11. Saraswat L, Ayansina D, Cooper K, Bhattacharya S, Horne A, Bhattacharya S. Impact of endometriosis on risk of further gynaecological surgery and cancer: a national cohort study. *BJOG: Int J Obstet Gy*. janv 2018;125(1):64-72.
12. Amro B, Ramirez Aristondo ME, Alsuwaidi S, Almaamari B, Hakim Z, Tahlak M, et al. New Understanding of Diagnosis, Treatment and Prevention of Endometriosis. *IJERPH*. 31 mai 2022;19(11):6725.
13. Albee RB, Sinervo K, Fisher DT. Laparoscopic Excision of Lesions Suggestive of Endometriosis or Otherwise Atypical in Appearance: Relationship Between Visual Findings and Final Histologic Diagnosis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. janv 2008;15(1):32-7.
14. Gourbail L. *Haute Autorité de santé*. 2017;39.
15. Afrin S, AlAshqar A, El Sabeh M, Miyashita-Ishiwata M, Reschke L, Brennan JT, et al. Diet and Nutrition in Gynecological Disorders: A Focus on Clinical Studies. *Nutrients*. 21 mai 2021;13(6):1747.
16. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol*. nov 2019;15(11):666-82.

17. Kuznetsov L, Dworzynski K, Davies M, Overton C. Diagnosis and management of endometriosis: summary of NICE guidance. *BMJ*. 6 sept 2017;j3935.
18. Harris HR, Eke AC, Chavarro JE, Missmer SA. Fruit and vegetable consumption and risk of endometriosis. *Human Reproduction*. 1 avr 2018;33(4):715-27.
19. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1927;14(4):422-69.
20. Koninckx PR, UssiA A, AdAmyAn L, WAttiez A, GomeL V. Heterogeneity of endometriosis lesions requires individualisation of diagnosis and treatment and a different approach to research and evidence based medicine. 2019;5.
21. Saha R, Pettersson HJ, Svedberg P, Olovsson M, Bergqvist A, Marions L, et al. Heritability of endometriosis. *Fertility and Sterility*. oct 2015;104(4):947-52.
22. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, et al. Endometriosis. *Endocrine Reviews*. 1 août 2019;40(4):1048-79.
23. Young VJ, Brown JK, Saunders PTK, Horne AW. The role of the peritoneum in the pathogenesis of endometriosis. *Human Reproduction Update*. 1 sept 2013;19(5):558-69.
24. Nair AS, Schenken S. Modeling the early endometriotic lesion: mesothelium-endometrial cell co-culture increases endometrial invasion and alters mesothelial and endometrial gene transcription. 2008;90:9.
25. Leonardi M, Hicks C, El-Assaad F, El-Omar E, Condous G. Endometriosis and the microbiome: a systematic review. *BJOG: Int J Obstet Gy*. janv 2020;127(2):239-49.
26. Riccio L da GC, Santulli P, Marcellin L, Abrão MS, Batteux F, Chapron C. Immunology of endometriosis. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. juill 2018;50:39-49.

27. Herington JL, Bruner-Tran KL, Lucas JA, Osteen KG. Immune interactions in endometriosis. *Expert Review of Clinical Immunology*. sept 2011;7(5):611-26.
28. Monsanto SP, Edwards AK, Zhou J, Nagarkatti P, Nagarkatti M, Young SL, et al. Surgical removal of endometriotic lesions alters local and systemic proinflammatory cytokines in endometriosis patients. *Fertility and Sterility*. avr 2016;105(4):968-977.e5.
29. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Gomel V, Martin DC. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. *Fertility and Sterility*. févr 2019;111(2):327-40.
30. Bulun S, Monsivais D, Kakinuma T, Furukawa Y, Bernardi L, Pavone M, et al. Molecular Biology of Endometriosis: From Aromatase to Genomic Abnormalities. *Semin Reprod Med*. 2 juin 2015;33(03):220-4.
31. Greene R, Stratton P, Cleary SD, Ballweg ML, Sinaii N. Diagnostic experience among 4,334 women reporting surgically diagnosed endometriosis. *Fertility and Sterility*. janv 2009;91(1):32-9.
32. Soliman AM, Fuldeore M, Snabes MC. Factors Associated with Time to Endometriosis Diagnosis in the United States. *Journal of Women's Health*. juill 2017;26(7):788-97.
33. Young K, Fisher J, Kirkman M. Women's experiences of endometriosis: a systematic review and synthesis of qualitative research. *J Fam Plann Reprod Health Care*. juill 2015;41(3):225-34.
34. Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I, et al. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Human Reproduction*. 1 mai 2012;27(5):1292-9.
35. Becker CM, Gattrell WT, Gude K, Singh SS. Reevaluating response and failure of medical treatment of endometriosis: a systematic review. *Fertility and Sterility*. juill 2017;108(1):125-36.

36. Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. *Human Reproduction Update*. 1 juill 2009;15(4):441-61.
37. Fletcher D, Stamer UM, Pogatzki-Zahn E, Zaslansky R, Tanase NV, Perruchoud C, et al. Chronic postsurgical pain in Europe: An observational study. *European Journal of Anaesthesiology*. oct 2015;32(10):725-34.
38. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, Pietropaolo G, Consonni D, Crosignani PG. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. *Human Reproduction*. janv 2007;22(1):266-71.
39. Vercellini P, Trespidi L, De Giorgi O, Cortesi I, Parazzini F, Crosignani PG. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization**Presented at the 50th Annual Meeting of The American Fertility Society, San Antonio, Texas, November 5 to 10, 1994. *Fertility and Sterility*. févr 1996;65(2):299-304.
40. Hassa H, Tanir HM, Uray M. Symptom distribution among infertile and fertile endometriosis cases with different stages and localisations. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. mars 2005;119(1):82-6.
41. Koninckx PR, Ussia A, Mashiach R, Vilos G, Martin DC. Endometriosis Can Cause Pain at a Distance. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. sept 2021;43(9):1035-6.
42. Demco L. Review of Pain Associated with Minimal Endometriosis. 2000;5.
43. As-Sanie S, Kim J, Schmidt-Wilcke T, Sundgren PC, Clauw DJ, Napadow V, et al. Functional Connectivity Is Associated With Altered Brain Chemistry in Women With Endometriosis-Associated Chronic Pelvic Pain. *The Journal of Pain*. janv 2016;17(1):1-13.

44. Coxon L, Horne AW, Vincent K. Pathophysiology of endometriosis-associated pain: A review of pelvic and central nervous system mechanisms. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. août 2018;51:53-67.
45. Yeung PP, Logan I, Gavard JA. Deep Retraction Pockets, Endometriosis, and Quality of Life. *Front Public Health* [Internet]. 9 mai 2016 [cité 10 nov 2021];4. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fpubh.2016.00085/abstract>
46. Horne A, Daniels J, Hummelshoj L, Cox E, Cooper K. Surgical removal of superficial peritoneal endometriosis for managing women with chronic pelvic pain: time for a rethink? *BJOG: Int J Obstet Gy*. nov 2019;126(12):1414-6.
47. Sylvie M, Rodolphe M, Sylvie B. Laparoscopic Surgery in Infertile Women with Minimal or Mild Endometriosis. *The New England Journal of Medicine*. 1997;6.
48. Opøien HK, Fedorcsak P, Åbyholm T, Tanbo T. Complete surgical removal of minimal and mild endometriosis improves outcome of subsequent IVF/ICSI treatment. *Reproductive BioMedicine Online*. sept 2011;23(3):389-95.
49. Jmn D. Laparoscopic surgery for endometriosis. 2014;79.
50. Abesadze E, Sehouli J, Mechsner S, Chiantera V. Possible Role of the Posterior Compartment Peritonectomy, as a Part of the Complex Surgery, Regarding Recurrence Rate, Improvement of Symptoms and Fertility Rate in Patients with Endometriosis, Long-Term Follow-Up. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. juill 2020;27(5):1103-11.
51. Healey M, Cheng C, Kaur H. To Excise or Ablate Endometriosis? A Prospective Randomized Double-Blinded Trial After 5-Year Follow-Up. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. nov 2014;21(6):999-1004.

52. Riley KA, Benton AS, Deimling TA, Kunselman AR, Harkins GJ. Surgical Excision Versus Ablation for Superficial Endometriosis-Associated Pain: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. janv 2019;26(1):71-7.
53. Ortiz CN, Torres-Reverón A, Appleyard CB. Metabolomics in endometriosis: challenges and perspectives for future studies. *Reproduction and Fertility*. 6 mai 2021;2(2):R35-50.
54. Goulielmos GN, Matalliotakis M, Matalliotaki C, Eliopoulos E, Matalliotakis I, Zervou MI. Endometriosis research in the -omics era. *Gene*. mai 2020;741:144545.
55. Cicek AE, Bederman I, Henderson L, Drumm ML, Ozsoyoglu G. ADEMA: An Algorithm to Determine Expected Metabolite Level Alterations Using Mutual Information. Papin JA, éditeur. *PLoS Comput Biol*. 17 janv 2013;9(1):e1002859.
56. Horning EC, Horning MG. Metabolic Profiles: Gas-Phase Methods for Analysis of Metabolites. *Clinical Chemistry*. 1 août 1971;17(8):802-9.
57. Oliver S. Systematic functional analysis of the yeast genome. *Trends in Biotechnology*. 1 sept 1998;16(9):373-8.
58. Spratlin JL, Serkova NJ, Eckhardt SG. Clinical Applications of Metabolomics in Oncology: A Review. *Clinical Cancer Research*. 15 janv 2009;15(2):431-40.
59. Dormoy V, Massfelder T. La métabolomique au service de la médecine: L'exemple du carcinome rénal. *Med Sci (Paris)*. mai 2013;29(5):463-8.
60. Patti GJ, Yanes O, Siuzdak G. Metabolomics: the apogee of the omics trilogy. *Nat Rev Mol Cell Biol*. avr 2012;13(4):263-9.
61. Olshina MA, Sharon M. Mass spectrometry: a technique of many faces. *Quart Rev Biophys*. 2016;49:e18.

62. Emwas AHM. The Strengths and Weaknesses of NMR Spectroscopy and Mass Spectrometry with Particular Focus on Metabolomics Research. In: Bjerrum JT, éditeur. *Metabonomics* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2015 [cité 25 juill 2022]. p. 161-93. (Methods in Molecular Biology; vol. 1277). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-2377-9_13
63. Bingol K, Brüsweiler R. Two elephants in the room: new hybrid nuclear magnetic resonance and mass spectrometry approaches for metabolomics. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. sept 2015;18(5):471-7.
64. Dutta M, Joshi M, Srivastava S, Lodh I, Chakravarty B, Chaudhury K. A metabonomics approach as a means for identification of potential biomarkers for early diagnosis of endometriosis. *Mol BioSyst*. 2012;8(12):3281.
65. JOHNSON C, GONZALEZ F. Challenges and Opportunities of Metabolomics. *Journal of Cellular Physiology*. 2012;
66. Vicente-Muñoz S, Morcillo I, Puchades-Carrasco L, Payá V, Pellicer A, Pineda-Lucena A. Nuclear magnetic resonance metabolomic profiling of urine provides a noninvasive alternative to the identification of biomarkers associated with endometriosis. *Fertility and Sterility*. nov 2015;104(5):1202-9.
67. Adamyan LV, Starodubtseva N, Borisova A, Stepanian AA, Chagovets V, Salimova D, et al. Direct Mass Spectrometry Differentiation of Ectopic and Eutopic Endometrium in Patients with Endometriosis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. mars 2018;25(3):426-33.
68. Dutta M, Singh B, Joshi M, Das D, Subramani E, Maan M, et al. Metabolomics reveals perturbations in endometrium and serum of minimal and mild endometriosis. *Sci Rep*. déc 2018;8(1):6466.

69. Li J, Gao Y, Guan L, Zhang H, Sun J, Gong X, et al. Discovery of Phosphatidic Acid, Phosphatidylcholine, and Phosphatidylserine as Biomarkers for Early Diagnosis of Endometriosis. *Front Physiol.* 23 janv 2018;9:14.
70. Lee YH, Cui L, Fang J, Chern BSM, Tan HH, Chan JKY. Limited value of pro-inflammatory oxylipins and cytokines as circulating biomarkers in endometriosis – a targeted ‘omics study. *Sci Rep.* sept 2016;6(1):26117.
71. Ghazi N, Department of Biochemistry, Zanjan Medical University, Zanjan, Iran, Arjmand M, Department of Biochemistry, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran, Akbari Z, Department of Biochemistry, Zanjan Medical University, Zanjan, Iran, et al. ¹H NMR- based metabolomics approaches as non- invasive tools for diagnosis of endometriosis. *IJRM.* 1 janv 2016;14(1):1-8.
72. Maignien C, Santulli P, Kateb F, Caradeuc C, Marcellin L, Pocate-Cheriet K, et al. Endometriosis phenotypes are associated with specific serum metabolic profiles determined by proton-nuclear magnetic resonance. *Reproductive BioMedicine Online.* oct 2020;41(4):640-52.
73. Redwine DB. ‘Invisible’ Microscopic Endometriosis: A Review. *Gynecol Obstet Invest.* 2003;55(2):63-7.
74. Böger RH, Bode-Böger SM. The Clinical Pharmacology of L-Arginine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* avr 2001;41(1):79-99.
75. Hay N, Sonenberg N. Upstream and downstream of mTOR. *Genes Dev.* 15 août 2004;18(16):1926-45.
76. Santonastaso Marianna. Metabolomic profiling and biochemical evaluation in follicular fluid of endometriosis patients. *Molecular BioSystems.* 2017;

77. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure*. févr 1999;7(2):169-77.
78. Klupczy A, Kokot ZJ. METABOLOMICS IN MEDICAL SCIENCES - TRENDS, CHALLENGES AND PERSPECTIVES. 2015;13.
79. Yang H, Lau WB, Lau B, Xuan Y, Zhou S, Zhao L, et al. A mass spectrometric insight into the origins of benign gynecological disorders: A MASS SPECTROMETRIC INSIGHT. *Mass Spec Rev*. mai 2017;36(3):450-70.
80. Irungu S, Mavrelos D, Worthington J, Blyuss O, Saridogan E, Timms JF. Discovery of non-invasive biomarkers for the diagnosis of endometriosis. *Clin Proteom*. déc 2019;16(1):14.
81. Klassen A, Faccio AT, Canuto GAB, da Cruz PLR, Ribeiro HC, Tavares MFM, et al. Metabolomics: Definitions and Significance in Systems Biology. In: Sussulini A, éditeur. *Metabolomics: From Fundamentals to Clinical Applications* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 18 juill 2022]. p. 3-17. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 965). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-47656-8_1
82. Nicholson JK, Lindon JC. Organisms often respond in complex and unpredictable ways to stimuli that cause disease or injury. By measuring and mathematically modelling changes in the levels of products of metabolism found in biological fluids and tissues, metabonomics offers fresh insight into the effects of diet, drugs and disease. 2008;3.
83. Johnson CH, Ivanisevic J, Siuzdak G. Metabolomics: beyond biomarkers and towards mechanisms. *Nat Rev Mol Cell Biol*. juill 2016;17(7):451-9.
84. Fassbender A, Waelkens E, Verbeeck N, Kyama CM, Bokor A, Vodolazkaia A, et al. Proteomics Analysis of Plasma for Early Diagnosis of Endometriosis: *Obstetrics & Gynecology*. févr 2012;119(2, Part 1):276-85.

85. Wishart DS, Knox C, Guo AC, Eisner R, Young N, Gautam B, et al. HMDB: a knowledgebase for the human metabolome. *Nucleic Acids Research*. 1 janv 2009;37(Database):D603-10.
86. Beckonert O, Keun HC, Ebbels TMD, Bundy J, Holmes E, Lindon JC, et al. Metabolic profiling, metabolomic and metabonomic procedures for NMR spectroscopy of urine, plasma, serum and tissue extracts. *Nat Protoc*. nov 2007;2(11):2692-703.
87. Morris GA. P. J. HORENuclear Magnetic Resonance. Oxford Chemistry Primers No. 32 Oxford Science Publications, Oxford University Press, Oxford, 1995, pp. 90, £4.99. ISBN 0 19 855682 9. *Magn Reson Chem*. avr 1997;35(4):281-281.
88. Canet D. La RMN, concepts et méthodes. Intereditions. 1991.
89. Bund C. Hétérogénéité métabolique des gliomes : apport de la spectroscopie RMN HRMAS [Internet] [PhD Thesis]. 2020. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2020STRAJ011/document>
90. Gennet D. Introduction à la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN). Cultures Sciences Chimie [Internet]. 18 nov 2002; Disponible sur: <https://culturesciences.chimie.ens.fr/thematiques/chimie-analytique/spectroscopies/introduction-a-la-resonance-magnetique-nucleaire-rmn>
91. Ruhland E, Bund C, Outilaft H, Piotto M, Namer I. A metabolic database for biomedical studies of biopsy specimens by high-resolution magic angle spinning nuclear MR: a qualitative and quantitative tool. *Magn Reson Med*. juill 2019;82(1):62-83.

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Faculté de médecine

maïeutique et sciences de la santé

Université de Strasbourg

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : de Laurens de Saint-Martin Prénom : Solès

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète

Signature originale :

À Strasbourg, le 01/10/2022

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.