



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre : _____

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—

**ENDOMÉTRIOSE, NOUVEAUX TRAITEMENTS :
COMMENT LA RECHERCHE AVANCE SUR LE SUJET ?**

Présenté par

Morgane SCHEECK

Soutenu le 12 mai 2023 devant le jury constitué de

Madame KELLENBERGER Esther, Président

Madame DE GIORGI Marcella, Directeur de thèse

Madame HOFFMANN Camille, Autre membre du jury

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre : _____

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—

**ENDOMÉTRIOSE, NOUVEAUX TRAITEMENTS :
COMMENT LA RECHERCHE AVANCE SUR LE SUJET ?**

Présenté par

Morgane SCHEECK

Soutenu le 12 mai 2023 devant le jury constitué de

Madame KELLENBERGER Esther, Président

Madame DE GIORGI Marcella, Directeur de thèse

Madame HOFFMANN Camille, Autre membre du jury

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg



Doyen :	Jean-Pierre GIES
Directrices adjointes :	Esther KELLENBERGER (enseignement) Emilie SICK (enseignement) Pauline SOULAS-SPRAUEL (affaires hospitalières / recherche)
Directeur adjoint étudiant :	Gauthier MARCOT

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT-CHERCHEUR**Professeurs :**

Philippe	ANDRÉ	Bactériologie
Philippe	BOUCHER	Physiologie
Lise	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Said	ENNAHAR	Chimie analytique
Philippe	GEORGE	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre	GIES	Pharmacologie moléculaire
Esther	KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharmaco-économie
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEALD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

PAST :

Matthieu	FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	SALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WILLER - WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Aurélië	BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Antie	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Valérie	GEDFFROY	Microbiologie
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Célien	JACQUEMARD	Chémoïnformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Clarisse	MAECHLING	Chimie physique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Cherifa	MEHADJI	Chimie
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCH	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludvine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélië	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
María	ZENIOU	Chimio génomique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie pharm. clinique
Julien	GODET	Biophysique - Biostatistiques

Assistants hospitaliers universitaires

Daniën	RETA	Biochimie
--------	------	-----------

SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

Remerciements

Un grand merci au Dr. DE GIORGI Marcella pour avoir répondu positivement à la prise de statut de directrice de thèse dans le cadre de mon mémoire de fin d'études et davantage encore pour avoir accompagné ma rédaction avec disponibilité et bienveillance.

Je tiens à remercier le Pr. KELLENBERGER Esther ainsi que le Dr. HOFFMANN Camille qui me font l'honneur de leur présence en tant que présidente et membre du jury pour évaluer ce dernier travail signant l'aboutissement de mes études de pharmacie.

Un merci tout particulier à chacun des membres de ma famille. Vous m'avez guidé dans la vie et encouragé tout au long de mon parcours universitaire, bien que cela n'ait pas toujours été facile. Je vous remercie pour votre soutien et votre amour.

À toi, Léo. Merci pour ta patience, pour ton amour et ton soutien sans failles qui me permet de m'accomplir chaque jour. Tu es le pilier de ma vie.

Remerciements	5
Liste des abréviations	9
Liste des figures	10
I. Introduction : l'endométriose, une maladie énigmatique aux multiples visages	13
1. Une maladie hétérogène	15
1.1 Phénotypes anatomocliniques et macroscopies lésionnelles	15
1.1.1 Phénotypes anatomiques	15
1.1.2 Macroscopie lésionnelle	16
1.2 Symptomatologie	17
1.3 Evolution de la pathologie	19
1.3.1 Une maladie chronique	19
1.3.2 Impact sur la qualité de vie	19
2. Une maladie ancienne connue depuis des millénaires	21
2.1 4000 ans pour éveiller les consciences	21
2.1.1 De l'antiquité aux temps modernes	21
2.1.2 Époque contemporaine : 1860, un avant et un après	22
2.2 Influence des croyances du passé sur l'état des connaissances de la maladie au XXI^e siècle	23
2.2.1 Victime de stéréotypes	23
2.2.2 Espoirs portés par la première stratégie française de lutte contre l'endométriose (2022-2025)	24
II. Etiopathogénie de l'endométriose	26
1. Épidémiologie de l'endométriose et facteurs de risques associés	26
1.1 Épidémiologie descriptive	26
1.1.1 En France	26
1.1.1.1 Endométriose à l'hôpital	27
1.1.1.2 Etudes ComPaRe endométriose	28
1.1.2 Dans le monde	28
1.1.2.1 Prévalence de l'endométriose	28
1.1.2.2 Incidence de l'endométriose	29
1.2 Epidémiologie analytique	30
1.2.1 Marqueurs de risque bien établis	30
1.2.2 Génétique, épigénétique	31
1.2.3 Facteurs de risque à l'étude	32
1.2.4 Comorbidités associées à l'endométriose	33
2. Théories pathogéniques	33
2.1 Une origine tissulaire hypothétique	34
2.2 Une définition controversée	36
3. Physiopathologie de l'endométriose	37
3.1 Microenvironnement lésionnel inflammatoire	37
3.2 Hypoxie	38
3.3 Stress oxydatif	38
3.4 Un trouble hormonal à composante oestrogénique majoritaire	38

3.4.1	Physiologie	38
3.4.2	Une biosynthèse oestrogénique locale	39
3.4.3	Résistance à la progestérone	40
3.5	Angiogenèse	41
3.6	Neurogenèse	42
3.7	Défauts de surveillance immunitaire et inflammation	43
3.7.1	Macrophages	43
3.7.2	Cellules tueuses (NK)	44
3.7.3	Cellules dendritiques	45
3.7.4	Lymphocytes	45
3.7.5	Cytokines	45
3.7.5.1	Prostaglandine PGE2	46
4.	L'endométriase en tant que trouble de la fertilité	47
5.	L'endométriase en tant que trouble de la douleur	47
III.	Diagnostic de l'endométriase	48
1.	Examen clinique	48
1.1	Anamnèse	48
1.2	Examen physique	49
2.	Imagerie médicale	49
2.1	Echographie pelvienne par voie endovaginale (EEV)	49
2.1.1	Points forts, caractéristiques	50
2.1.2	Limites	50
2.2	IRM pelvienne	50
2.2.1	Points forts, caractéristiques	51
2.2.2	Limites	51
2.3	Examens complémentaires, imagerie de 3 ^{ème} intention	51
2.3.1	Coloscanner (scanner abdomino-pelvien)	51
2.3.2	Uroscanner	52
2.3.3	Hystérosalpingographie	52
2.3.4	Echo-endoscopie rectale (EER)	52
2.3.5	Entéro-IRM	52
3.	Laparoscopie (coelioscopie) diagnostique	54
3.1	Points forts, caractéristiques	54
3.2	Limites	55
4.	Histopathologie : diagnostic de certitude	56
5.	Systèmes de classification de l'endométriase	56
6.	Vers un diagnostic de certitude non invasif	58
6.1	Biomarqueurs de détection précoce de l'endométriase	58
6.2	ZIWIG ENDOTEST® diagnostic (2022) : une potentielle révolution scientifique et technologique	59
IV.	Prise en charge médicamenteuse de l'endométriase symptomatique en France : place de l'hormonothérapie	62

1. Traitement hormonal	63
1.1 Contraception oestroprogestative (COP)	64
1.2 Progestatifs	66
2. Traitement antihormonal : agonistes de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (GnRHa)	69
3. Choix du traitement	71
4. Nouveaux traitements : essais cliniques et perspectives thérapeutiques	73
4.1 Essais cliniques en cours (clinicaltrials.gov)	73
4.1.1 Antagonistes de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH)	73
4.1.1.1 Elagolix (Orilissa)®	74
4.1.1.2 Linzagolix (Yselty)®	75
4.1.1.3 Relugolix (Ryeqo, Myfembree)®	77
4.2 Inhibiteur de la 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase 1 (OG-6219BID)	79
4.3 Inhibiteurs spécifiques : thérapies non-hormonales	80
4.3.1 Dichloroacétate	80
4.3.2 Anticorps anti IL-8 à action prolongée (AMY109)	81
4.3.3 Anticorps anti IL-1 (Anakinra®)	81
4.3.4 Agonistes des récepteurs de la dopamine D2	82
5. Perspectives thérapeutiques potentielles (données insuffisantes et/ou à approfondir, absence d'études cliniques)	83
5.1 Hypocholestérolémiant (Ezetimibe, étude pré-clinique)	83
5.2 Modulateurs sélectifs des récepteurs aux hormones ovariennes (MSRE, MSRP)	83
5.2.1 Modulateurs sélectifs des récepteurs de la progestérone (MSRP)	83
5.2.2 Modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (MSRE)	84
5.3 Danazol par voie transvaginales	84
V. Conclusion	86
Références bibliographiques	89

Liste des abréviations

- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ASRM: American Society for Reproductive Medicine (société américaine de médecine reproductive)
- BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor (Facteur neurotrophique dérivé du cerveau)
- CGRP : Calcitonin-gene related peptide (peptide lié au gène de la calcitonine)
- CNGOF : Collège National Des Gynécologues et Obstétriciens
- COP : Contraception Oestroprogestative
- DMO : Densité Minérale Osseuse
- EEV : Echographie Endovaginale
- ER : Récepteurs aux oestrogènes
- EVA : Echelle Visuelle Analogique
- HAS : Haute Autorité de Santé
- HHO: Hypothalamo-hypophyso-ovarien
- HSD : Hydroxystéroïde-déshydrogénase
- HTA : Hypertension artérielle
- IM : Intra-musculaire
- INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
- MiARN: Micro - Acide ribonucléique
- MMPs : Métalloprotéases matricielles
- NGF : Nerve Growth Factor (facteur de croissance nerveuse)
- NETA : Norethisterone acetate
- PR : Récepteurs à la progestérone
- RPC : Recommandations de Pratique Clinique
- RR: Risque Relatif
- SC : Sous-cutané
- SIU : Système intra-utérin
- TEP : Topographie par émission de positrons
- TIAR : Tissu Injury And Repair (Blessure et réparation du tissu)
- VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor (facteur de croissance vasculaire)
- VEGFR : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (récepteur du facteur de croissance vasculaire)

Liste des figures

Figure 1 – Définir l'endométriose [2,4,8,9] _____	13
Figure 2 – L'endométriose, une pathologie énigmatique bénigne mais invalidante _____	14
Figure 3 – Fréquence et localisation de l'endométriose diagnostiquée inspirée de [4] _____	15
Figure 4 – 3 phénotypes classiquement reconnus [16,30,31,32] _____	16
Figure 5 – Caractéristiques macroscopiques des lésions d'endométriose [2,6,7,16,24,30,32,33,34,35,36,37] _____	16
Figure 6 – Symptomatologie de l'endométriose [5,6,27] _____	18
Figure 7 – Quelques chiffres - symptomatologie de l'endométriose _____	18
Figure 8 – La gravité de l'endométriose n'est pas corrélée avec l'âge des patientes _____	19
Figure 9 – Résultats d'études impact de l'endométriose sur l'état psychique et physique des femmes _____	20
Figure 10 – Représentation des effets théoriques l'endométriose symptomatique non prise en charge sur la trajectoire et étapes clés d'un parcours de vie (selon résultats de la littérature, 2021) [20] _____	20
Figure 11 – Reconnaissance de l'endométriose : une histoire étroitement liée à la gynécologie et à la considération de la femme [10,11,54,55,56,58,59] _____	23
Figure 12 – Grands axes de la stratégie de lutte nationale contre l'endométriose en France [6,22,61] _____	25
Figure 13 – Epidémiologie de l'endométriose prise en charge à l'hôpital en France selon tranches d'âge et localisations géographiques (2011-2017) [65] _____	27
Figure 14 – Etude de la prévalence de l'endométriose selon le continent, la méthode diagnostique, le stade et les symptômes éprouvés (2021) [69] _____	28
Figure 15 – Incidence de l'endométriose, résultats d'études [73,74,75,76] _____	29
Figure 16 – Facteurs de risques divers et variés, à l'étude _____	29
Figure 17 – Un aperçu des théories cellulaires émises du XIXe au XXe siècle (liste non exhaustive) _____	32
Figure 18 – Théorie de la menstruation rétrograde _____	34
Figure 19 – Une définition controversée _____	35
Figure 20 – Biosynthèse locale d'œstrogènes et activation des récepteurs β aux œstrogènes [15,29,114,119] _____	39
Figure 21 – Résumé des mécanismes et rôles des œstrogènes dans la pathogenèse de l'endométriose (schéma issu de la publication [175]) _____	41
Figure 22 – Mécanismes de résistance à la progestérone et impact sur l'endométriose [175] _____	41
Figure 23 – Le macrophage, un acteur central dans l'endométriose [78,125] _____	43

Figure 24 – Cytotoxicité réduite des cellules tueuses naturelles (NK) une potentielle cible pour le traitement de l'endométriose [48,124]	44
Figure 25 – Mécanismes associés à l'infertilité liée à l'endométriose	47
Figure 26 – Critères en faveur d'une endométriose [146]	48
Figure 27 – Examens de première intention à la recherche d'une endométriose selon RPC (HAS, CNGOF) [46]	53
Figure 28 – Examens de seconde et troisième intention pour la recherche d'une endométriose selon RPC (HAS, CNGOF) [46]	53
Figure 29 – Systèmes de classification de l'endométriose [2,159,160]	57
Figure 30 – Évaluation de la gravité de l'endométriose pelvienne selon classification de l'ASRM (simplifiée selon) [27]	57
Figure 31 – Complémentarité des systèmes de classification permettant d'évaluer la gravité de l'endométriose	57
Figure 32 – Potentiels biomarqueurs de l'endométriose faisait l'objet de recherches selon la WES [78,111]	59
Figure 33 – Endotest ® ZIWIG	60
Figure 34 – Hormonothérapie de l'endométriose recommandée selon niveaux de preuves, RPC endométriose (HAS, CNGOF 2017) [46,182]	63
Figure 35 – Contraception oestrogestative (COP) : mécanismes, résultats et bénéfices, facteurs limitants	64
Figure 36 – COP les plus fréquemment prescrites dans l'endométriose (extrait de [4], Pr Von Théobald, 2022)	65
Figure 37 – Mécanisme d'action, effets indésirables et contre-indications des progestatifs	66
Figure 38 – Progestatifs les plus fréquemment prescrits dans l'endométriose [4], RPC [46,182] données et résultats d'études, facteurs limitants	67
Figure 39 – Structure de la leuproréline	69
Figure 40 – GnRHa les plus fréquemment prescrits [4] : mécanisme d'action, profil de sécurité, résultats d'études et RPC [46,182]	69
Figure 41 – Prise en charge de l'endométriose de l'adolescente et de la femme adulte présentant une endométriose sans infertilité [181]	72
Figure 42 – Mécanisme d'action des antagonistes de la GnRH et effets cliniques versus agonistes de la GnRH adapté de [223]	73
Figure 43 – Structure moléculaire Elagolix	74
Figure 44 – Résultats des essais cliniques - Elagolix (Orilissa) adapté de [230]	74
Figure 45 – Structure chimique du Linzagolix	75

Figure 46 – "Taux d'estradiol (E2) mesuré jusqu'à la semaine 24 chez les femmes ayant reçu un placebo, 75 mg, 100 mg et 200 mg de linzagolix" [223]	76
Figure 47 – Taux de réponse (diminution de la dysménorrhée et des douleurs pelviennes non menstruelles après 6 mois de traitement au Linzagolix (EDELWEISS 2 et 3) [223]	76
Figure 48 – Structure moléculaire du relugolix	77
Figure 49 – Résultats des essais cliniques SPIRIT 1 et 2 (diminution de la dysménorrhée et des douleurs pelviennes non menstruelles) – Relugolix en polythérapie [241]	78
Figure 50 – Structure moléculaire du dichloroacétate	80
Figure 51 – Structure moléculaire de la cabergoline	82
Figure 52 – Structure moléculaire du qinagolide	82

I. Introduction : l'endométriose, une maladie énigmatique aux multiples visages

L'endométriose est une pathologie gynécologique systémique et chronique associée aux menstruations [1], dont la nature primaire est histologique [2].

Elle se caractérise par l'ectopie (localisation anormale) extra-utérine de tissus (glandes et stroma) semblables à l'endomètre et analogiquement sensibles aux variations hormonales déclenchant la période menstruelle (œstrogènes notamment) [2,3,4].

Ces micro-environnements pathologiques ou « lésions d'endométriose » sont, en parallèle à l'utérus lors des règles, le siège de foyers hémorragiques mais aussi de réactions inflammatoires chroniques [5,6] engendrant la formation de tissu cicatriciel, adhérences organiques, nodules et kystes [7] à l'origine de symptômes potentiellement invalidants tels que de fortes douleurs et dysfonctionnement d'organes [2] (figure 1).

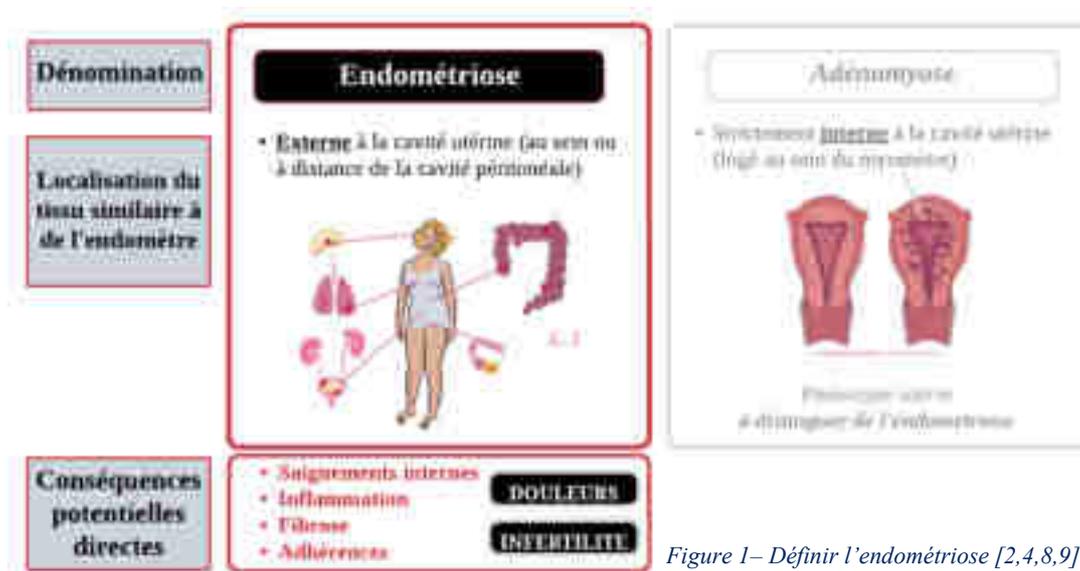


Figure 1 – Définir l'endométriose [2,4,8,9]

Bien que cliniquement rencontrée il y a plus de 4 millénaires [10,11], l'endométriose demeure méconnue, sous-diagnostiquée et inadéquatement prise en charge [11,12].

Les comités de recherche scientifique mondiaux n'ont pas encore élucidé l'ensemble des « mystères » concernant son étiologie, sa physiopathologie et son histoire naturelle [4,6,13,14].

Le manque d'une base de connaissances commune et unanimement validée, l'hétérogénéité de ses caractéristiques ainsi que sa complexité, ne prêtent pas l'endométriose à une recherche clinique et fondamentale aisément reproductible [15,16]. Ces aspects compliquent la découverte de traitements curatifs spécifiques, tout comme l'optimisation de son diagnostic dont le délai est encore de 7 ans en moyenne [7,14].

L'état actuel des connaissances a permis d'établir un protocole de traitement symptomatique [17] où la prescription de thérapies médicamenteuses non spécifiques (hormonothérapie suppressive, analgésiques...) participe à l'atténuation des symptômes de la majeure partie des patientes [16,18]. Le soulagement de cas plus compliqués implique une intervention chirurgicale invasive, qui, en sus de ne pas toujours s'avérer efficace, présente un taux de récurrence des symptômes élevé [1,16,19,20] (figure 2)

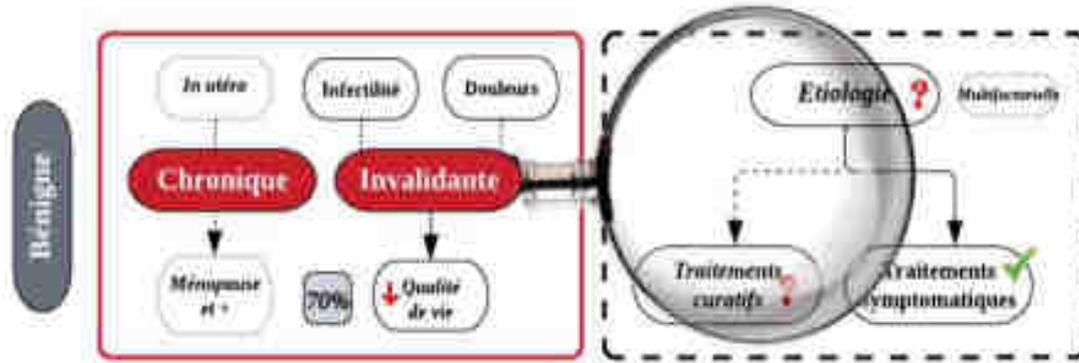


Figure 2 – L'endométriose, une pathologie énigmatique bénigne mais invalidante

Le parcours historique de cette « maladie taboue » [7] largement ignorée par la société et les politiques gouvernementales ainsi que par le financement de la recherche à l'échelle mondiale, n'a connu que très peu d'avancées scientifiquement probantes [10,12].

Aucun traitement pharmacologique ne permet de guérir ou d'inhiber totalement le développement de l'endométriose qui, bien que médicalement « bénigne », altère le quotidien et impacte les choix de vie de 70 % des adolescentes et femmes touchées [4,16,20].

Face à cette trop longue inconsidération, des spécialistes de la pathologie, soutenus par les associations de patientes françaises, ont suscité une prise de conscience collective ayant mené à l'établissement de la première stratégie de lutte nationale contre l'endométriose en France (2022 – 2025) [7,21,22].

Cet engagement gouvernemental porte un espoir pour la **compréhension de la maladie afin de découvrir et de définir de nouvelles solutions de prévention, de diagnostic et de traitement** pour que l'endométriose ne soit plus le néfaste maître d'œuvre de la vie de plus de 190 millions de femmes dans le monde [5,20,23].

1. Une maladie hétérogène

L'endométriose est une maladie hétérogène. Le tissu de type endomètre ne s'implante pas uniformément dans le corps des femmes. Des disparités en termes de localisation, de multiplicité lésionnelle, de caractéristiques macroscopiques mais aussi d'évolution s'expriment par le biais d'une symptomatologie des plus diversifiées. Aucun tableau clinique ni anatomopathologique n'est identique.

1.1 Phénotypes anatomocliniques et macroscopies lésionnelles

L'organisme entier est reconnu comme potentiel terrain de développement, la rate étant la seule localisation non répertoriée jusqu'à présent [6,24].



Figure 3 – Fréquence et localisation de l'endométriose diagnostiquée inspiré de [4]

Bien que l'on puisse retrouver des lésions à distance, la localisation intrapelvienne prédomine [25]. Les organes situés autour de l'utérus sont plus fréquemment touchés tandis que les formes externes à la cavité péritonéale (cerveau, sinus, diaphragme, cheville, œil, péricarde...) sont plus exceptionnelles [4,24,26,27,28]. Les systèmes nerveux central et périphérique n'en sont pas épargnés [29] (figure 3).

1.1.1 Phénotypes anatomiques

L'implant des lésions peut être superficiel et affecter uniquement le péritoine comme infiltrer tout organe en profondeur [2,19,27,30].

Trois phénotypes distincts peuvent être identifiés : l'endométriome (kyste endométriosique ovarien), l'endométriose péritonéale superficielle et l'endométriose sous-péritonéale profondément infiltrante (figure 4,5).

Ces trois classes lésionnelles, potentiellement capables d'envahir les structures anatomiques adjacentes et perturber l'anatomie physiologique peuvent apparaître seules ou en combinaison [31].



Figure 4 -3 phénotypes classiquement reconnus [16,30,31,32]

1.1.2 Macroscopie lésionnelle

L'hétérogénéité de la pathologie ne se retrouve pas uniquement dans la multiplicité des distributions anatomiques. Elle est également présente d'un point de vue macroscopique, au regard de la forme, de la taille, mais aussi de la couleur et de l'apparence histologique des lésions (cicatricielle, fibreuse, hémorragique...) [2,6,7,16,24,30,32,33,34] (figure 5).

Intra-pelvic				Extra-pelvic
	Endométriose ovarien	Superficielle	Profonde	
	• Kystique	• Lésion sous forme de tâche (de nodules)	• Nodulaires (sur annexes appendicite...) • Infiltrés : Adhérences (tissu cicatriciel, tissu de densité tissus), Hypertrophie musculaire / fibrose	• superficielle / profonde
Taille / profondeur d'infiltration	• 0 - 30 cm [14]	• Lésion infiltrée en surface du péritoine > 5 mm de profondeur	• Lésion infiltrée > 5 mm de profondeur / musculaire / organes péri-utérins	• superficielle / profonde
Caractéristiques macroscopiques (couleurs)	• Chocolat = sang épaissi, hémorragique [11]	• Rouge = très vascularisée • Noir = sang imprégné dans une cicatrice • Blanc = cicatrice épaisse et peu vascularisée signe de ses anciens	• Rouge = très vascularisée • Noir = sang imprégné dans une cicatrice • Blanc = cicatrice épaisse et peu vascularisée signe de ses anciens	• superficielle / profonde
Fréquence et localisation	• Ovaire • 30 à 40% des femmes atteintes	• Phénotype présent dans 80% des cas [17]	• Toutes localisations possibles • Localisations principales (figure 1) • 20 à 30% des personnes ayant une endométriose [11]	• Diaphragme, plèvre, thorax, ovaires, col de l'utérus, vagin, etc. [11]

Figure 5 – Caractéristiques macroscopiques des lésions d'endométriose [2,6,7,16,24,30,32,33,34,35,36,37]

L'étude de la couleur des lésions mise en relation avec l'âge des patientes a permis de constater que les lésions de couleurs claires, roses et rouges, sont en grande partie attribuables aux femmes « jeunes » (et à une forme active de la maladie avec une vascularisation plus prononcée) tandis que les femmes plus âgées (ménopause) sont davantage porteuses de lésions blanches (fibreuses), marrons et noires plus « anciennes » (dues à l'oxydation sanguine) [24,34,35,37]. D'autres encore, non pigmentées, sont difficilement décelables [24,25,35].

Ces tissus ectopiques, comme les tissus colonisés, ne sont pas toujours typiques. L'aspect et la taille d'une lésion peuvent évoluer au fil du temps, en fonction de leur ancienneté, mais aussi de leur sensibilité aux variations hormonales (cycle menstruel) [2,24,27,33,35,36] et aux processus physiopathologiques associés (voir II.3).

Le diagnostic histologique de l'endométriose dépend donc fortement de l'expérience du chirurgien (voir III.).

1.2 Symptomatologie

L'identification de lésion(s) d'endométriose n'est pas inéluctablement liée à la nature pathologique de la maladie. Une femme peut être atteinte dans sa chair sans en avoir conscience, ne présenter ni douleur ni infertilité et ce, sans égard au sous-type de l'endométriose qui l'habite (endométriome, endométriose superficielle, profonde) [5]. Sa découverte fortuite au cours d'un examen invasif non spécifique de la maladie [38] ou dans le cadre d'un bilan d'infertilité n'est pas rare.

Lorsque la maladie se manifeste, la douleur (de tous types, parfois très handicapante) en est le symptôme cardinal [7]. Sa typologie est majoritairement corrélée à l'emplacement des lésions. Son niveau d'intensité quant à elle, ne semble ni varier en corrélation avec l'abondance, le volume et l'étendue, ni en fonction du sous-type (phénotype) de lésions d'endométriose [27]. Ainsi, la symptomatologie éprouvée n'est pas nécessairement révélatrice de la gravité des lésions [23] et une lésion superficielle unique peut être à l'origine d'une symptomatologie douloureuse aiguë [26].

L'endométriose peut se manifester par le biais d'un large éventail de symptômes « typiques », à recrudescence cataméniale (classiques « 5D ») : dysménorrhée progressive et intense (évaluée par une intensité ≥ 8 , un absentéisme fréquent et/ou une résistante aux antalgiques de palier I) [46], dyspareunies profondes, douleurs pelviennes, dyschésie, et dysurie, et/ou une symptomatologie plus « atypique » (figure 6) [27,39].

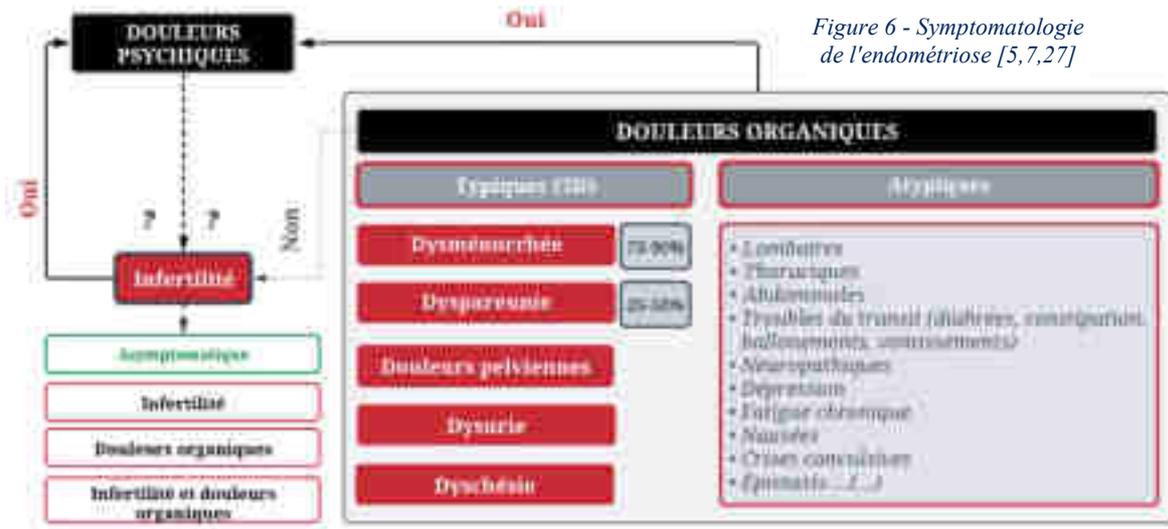


Figure 6 - Symptomatologie de l'endométriose [5,7,27]

Les symptômes externes à l'appareil reproducteur féminin sont encore mal connus et difficilement attribués à la maladie. Bien d'autres conditions peuvent être à l'origine de manifestations cliniques similaires. Leur manque de spécificités (nausée, diarrhée, constipation, anxiété... [5]) est une difficulté supplémentaire dans son diagnostic et sa prise en charge.

Puisqu'aucun symptôme n'est pathognomonique de la maladie [27], son identification implique de nombreux diagnostics différentiels. L'errance médicale fait partie du parcours de soins de la grande majorité des femmes finalement diagnostiquées [23,38].

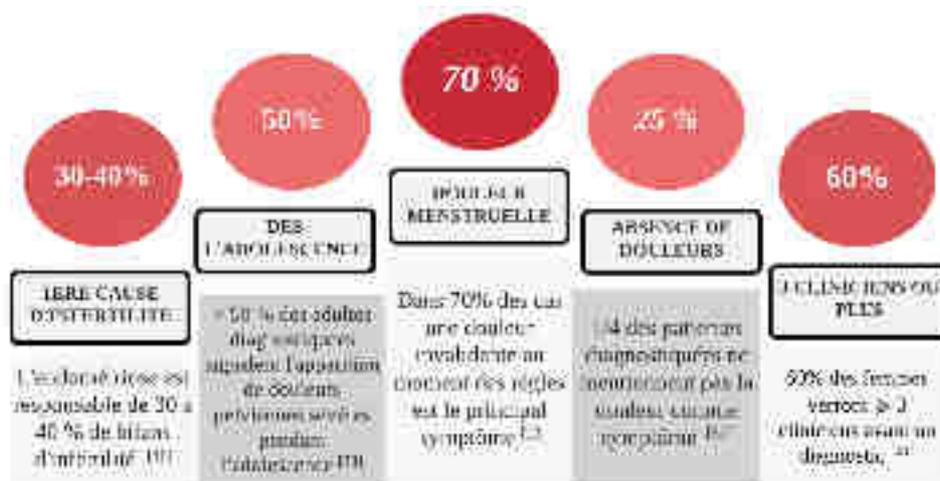


Figure 7 - Quelques chiffres - symptomatologie de l'endométriose

Rythmée par les cycles menstruels ou présente de façon chronique (> 6 mois), l'expression symptomatologique de l'endométriose peut varier tout au long de la vie [40].

1.3 Evolution de la pathologie

1.3.1 Une maladie chronique

L'endométriose est reconnue comme une maladie de l'âge reproductif [7,23,42]. Il est admis que l'approche de la ménopause (naturelle, médicale, chirurgicale) tend à l'inactivité de la maladie et entraîne une involution des lésions, voire la disparition (régression) de la symptomatologie, suite à la diminution des taux d'œstrogènes [35].

Cependant, aucune étude contrôlée par biopsie ne permet d'assurer que la ménopause ou que l'ablation des ovaires éradique et guérit l'endométriose [43]. D'autre part, la pathologie a été décelée chez des patient(e)s n'étant pas ou plus en âge de procréer [10,43, 44, 45].

Il n'existe que très peu d'études concernant le caractère progressif, le risque d'augmentation en taille ou volume, de dissémination des lésions ou le risque d'évolution d'une atteinte légère vers une forme modérée ou sévère [2,46] (voir III.5 systèmes de classification de l'endométriose).

L'histoire naturelle de l'endométriose n'est guère simple à apprécier puisque la gestion de sa symptomatologie fait bien souvent l'objet d'interventions externes (hormonothérapie, chirurgie...) qui modifient l'évolution des lésions. De façon générale, les caractéristiques lésionnelles peuvent varier tout au long de la vie (stagnation, régression, progression). Les données de la littérature penchent davantage pour une stabilité numérique des lésions [2,46].

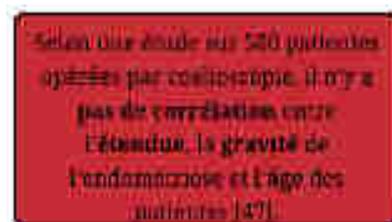


Figure 8- La gravité de l'endométriose n'est pas corrélée avec l'âge des patientes

L'évolution de l'endométriose dépend de nombreux facteurs tels que le délai diagnostique et la justesse de la prise en charge.

1.3.2 Impact sur la qualité de vie

Le degré d'influence de l'endométriose sur le parcours de vie dépend de facteurs intrinsèques tels que la résilience et la tolérance à la douleur mais aussi de facteurs extrinsèques tels que la durée entre l'apparition des symptômes et son diagnostic, la mise en place d'un traitement adapté et le soutien de l'entourage [20].



Figure 9 - Résultats d'études, impact de l'endométriose sur l'état psychique et physique des femmes

Tandis que certaines femmes sont asymptomatiques, d'autres se construisent avec incertitude et inquiétude autour d'une maladie chronique ou de souffrances psychiques et physiques qui sont à l'origine d'un quotidien invalidant. Leur qualité de vie en termes d'épanouissement professionnel (études, carrière) et personnel (relations sociales, sexuelles, familiales, santé physique et mentale) est profondément impactée, évaluée nettement inférieure aux femmes « saines » [20].

« Elles apprennent à vivre en fonction de leur cycle et de douleurs où les incapacités d'agir sont les principaux points de repères et deviennent des critères de décision » [51]

La figure 10 [20] compare les parcours de vie théoriques d'un témoin sain à son plein potentiel, *versus* celui ralenti et adapté aux manifestations d'une endométriose non traitée (ou symptomatique persistante). On remarque que ceux-ci sont positivement corrélés avec l'âge, mettant en exergue le fait que l'endométriose a un impact davantage prononcé sur le parcours de vie lorsqu'elle se manifeste précocement [20]. Les résultats d'évaluation sont négativement corrélés à la charge des symptômes vécus [20,49,50].

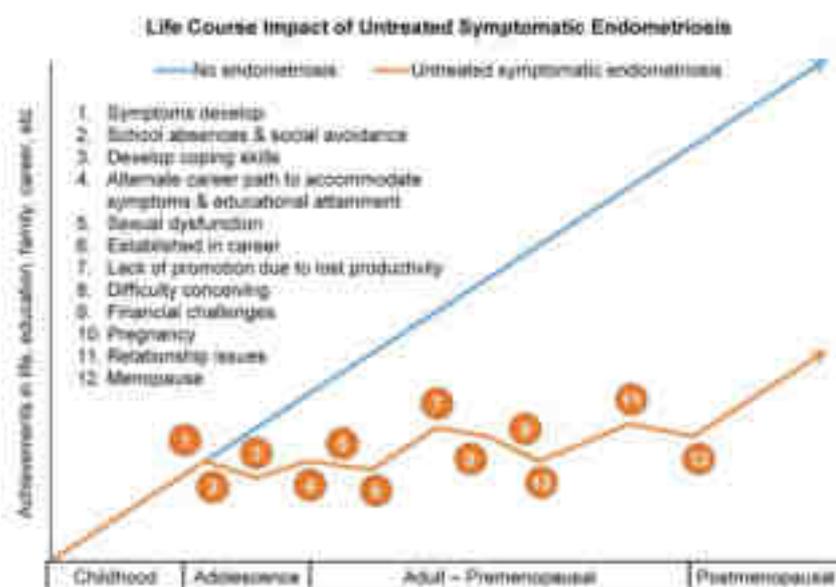


Figure 10 – Représentation des effets théoriques de l'endométriose symptomatique non prise en charge sur la trajectoire et étapes clés d'un parcours de vie (selon résultats de la littérature, 2021) [20]

Les nombreux évènements de vie potentiellement impactés (figure 10) mettent en avant l'importance d'une prise en charge multidisciplinaire. Le diagnostic et le traitement précoce des formes symptomatiques de la maladie sont essentiels. Ils permettront d'accompagner et de laisser libre court à l'expression du plein potentiel de chaque femme.

2. Une maladie ancienne connue depuis des millénaires

L'endométriose est une maladie ancestrale, probablement connue depuis l'antiquité. Les écrits retraçant son histoire naturelle et son évolution au cours des siècles suggèrent qu'elle fut observée pour la première fois par les anciens Égyptiens et ce, il y a près de 4000 ans (1855 av. J.-C) ^[10,12].

Durant des milliers d'années, la symptomatologie hautement suggestive de l'endométriose était tantôt considérée comme d'origine organique, affectant la femme dans sa chair, tantôt associée au déséquilibre psychique des femmes, connotant démence et hystérie ^[10].

2.1 4000 ans pour éveiller les consciences

2.1.1 De l'antiquité aux temps modernes

Au cours de l'exercice de leur profession, les médecins Hippocratiques (V^e-IV^e siècles av. J-C) ont rencontré des patientes présentant des syndromes douloureux similaires aux tableaux cliniques actuels de l'endométriose pelvienne et extra-pelvienne. Au sein des chapitres « L'aphorisme » et « De la nature des femmes » du Corpus Hippocratique, adhérence, infertilité et allusions à l'endométriose intestinale et pulmonaire sont décrits ^[53,54]. A cette époque déjà, les hippocratiques estimaient que le dysfonctionnement menstruel était une cause de maladie ^[53]. Ils ont reconnu la douleur et l'infertilité comme des conséquences possibles si aucun traitement n'était initié. La grossesse y était décrite comme potentielle thérapie (aménorrhée secondaire naturelle ainsi obtenue) ^[10,11].

Alors que les résultats de recherches de descriptions des douleurs pelviennes féminines au sein de la littérature médicale historique ne sont pas très nombreux, l'ouvrage « De Materia Medica » (env. 40 – 90 ap JC) du médecin grec Pedanius Dioscorides assure que la pathologie n'est pas récente ^[46,55]. Ses écrits proposent de nombreux traitements (plantes, bois de cerf rouge, cervelle, urine humaine...) ^[10] ayant une activité anti-oestrogénique visant à soulager certaines maladies, dont les troubles gynécologiques (tels que compris et traités il y a 2000 ans) ^[10,11]. Il y mentionne sans équivoque la douleur comme condition organique et pathologique nécessitant des médicaments ^[10].

Par la suite, d'autres médecins grecs, à l'exemple de Claude Galien (129-201 ap. J-C), ont appuyé la conceptualisation de la maladie gynécologique en maladie psychique, catalysant le lien psyché-utérus.

Par son ambivalence, il est en partie responsable de la source d'errance et des répercussions sur les sciences sociales et scientifiques des siècles durant ^[11].

Le moyen-âge est la période où grandit davantage encore la confusion endo-hystérie. Fort heureusement, la traduction de textes médicaux antiques gréco-romains tels que les écrits du perse Avicenne, a permis de reconceptualiser la douleur comme organique du fait de ses découvertes anatomiques ^[10,11].

L'essor de l'autopsie se présente ensuite en faveur de l'endométriose et ce jusqu'au XVII^e siècle qui lui, signe un retour vers la psyché. La littérature médicale de cette période est riche de symptômes féminins évoquant l'endométriose attribués à l'hystérie : les femmes n'étaient pas prises en charge, mais châtiées ^[10].

2.1.2 Époque contemporaine : 1860, un avant et un après

Alors que ses symptômes caractéristiques sont inventoriés depuis 4000 ans, ce n'est qu'en 1860, suite à la découverte microscopique de l'histologie de l'endométriose par l'anatomopathologiste et chirurgien Karl Von Rokitansky (1804-1878), que la maladie organique est enfin reconnue comme telle ^[10].

Il constate et décrit pour la première fois la présence d'un endomètre actif en dehors de la cavité utérine « des ectopies glandulaires stromales endométriales » ainsi que des « excroissances aberrantes dans les ovaires de femmes souffrant de douleurs pelviennes » (kystes) ^[57].

Appuyée par la microscopie, la pratique de l'anatomopathologie finit par écarter l'hystérie des possibles étiologies de la maladie. Malheureusement, Karl Von Rokitansky ne fit pas le lien clinique avec cette pathologie estimée être l'endométriose, dont la symptomatologie et les caractéristiques cliniques similaires étaient déjà connues sous de nombreuses appellations (une vingtaine fin XIX^e) ^[10] (figure 11).

La frise ci-dessous est une représentation des temps forts et personnages clés ayant œuvré à la lente reconnaissance de l'endométrieose en tant que maladie organique jusqu'au XIX^e siècle (non exhaustive)

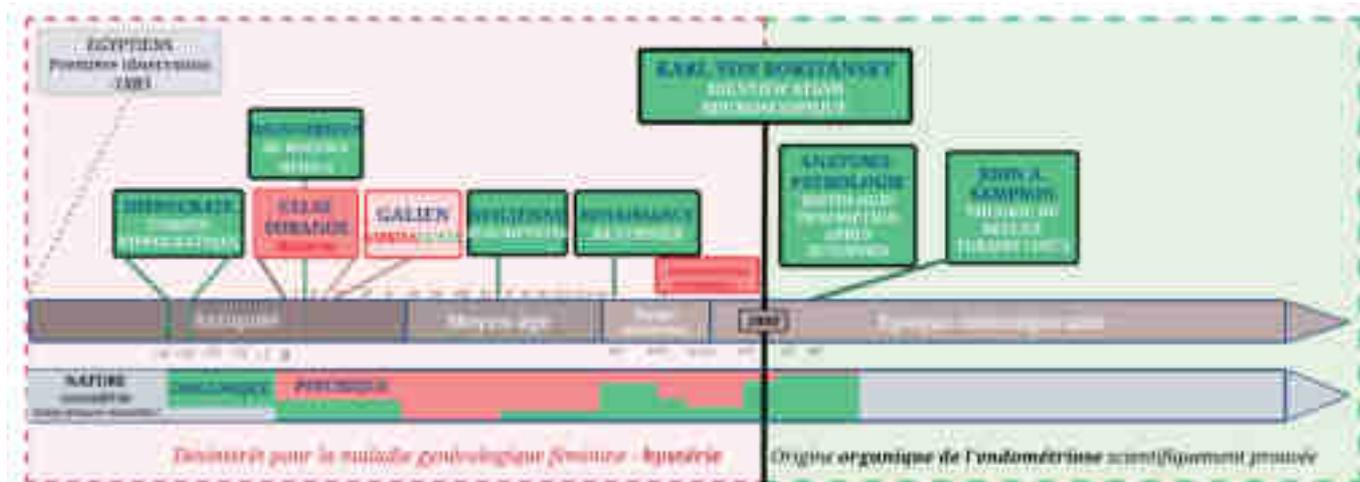


Figure 11 – Reconnaissance l'endométrieose : une histoire étroitement liée à la gynécologie et à la considération de la femme [10,11,54,55,56 ,57,58,59]

Alors que l'histoire de l'endométrieose après sa mise en évidence microscopique en 1860 a été largement étudiée, l'historique des découvertes menant à ce moment est largement inconnue. De nombreux pionniers (non cités dans ce mémoire) ont décrit la présence de sang dans le péritoine, de nodules péritonéaux hémorragiques et de kystes sur des femmes autopsiées suite à de violentes douleurs au cours de menstruations et ce, bien avant la découverte de Karl Von Rokitansky [6,10,11].

2.2 Influence des croyances du passé sur l'état des connaissances de la maladie au XXI^e siècle

L'histoire de la médecine a largement négligé les troubles gynécologiques de la femme. L'endométrieose en particulier est largement méconnue des historiens spécialistes de la discipline [10]. De rares études comparant la littérature médicale historique aux recherches contemporaines sur l'endométrieose révèlent que les dommages organiques et les manifestations cliniques l'évoquant telle que décrite au XXI^e siècle ont bien souvent été observées par le passé [55,56]. Des ouvrages incontournables tels que des encyclopédies et des revues traitant d'histoire médicale publiés à la fin du XX^e siècle ne font pas mention de l'endométrieose [10,56,60].

Bien que méconnue sous de nombreux aspects, il ne s'agit pas uniquement d'une maladie de la médecine moderne [55,56]

2.2.1 Victime de stéréotypes

Nommée pour la première fois « endométrieose » en 1921 par le chirurgien gynécologue américain Joseph. A. Sampson [10,11,59], cette « condition » reste socialement et médicalement contestée.

La fragilité des connaissances sur l'endométriose au XXI^e siècle résulte en partie de croyances et de constructions morales et culturelles péjoratives historiquement associées aux douleurs des femmes « menstruées » perçues durant des siècles comme physiquement malade et psychologiquement vulnérables [7].

La découverte et preuve de son organicité n'a pas permis de convaincre l'ensemble du corps soignant qui, en héritage des siècles passés, jugent encore trop souvent que les douleurs liées aux menstruations sont « normales » et/ou « dans la tête » [7,61]. Le désintérêt pour la santé gynécologique féminine a privé la discipline de réservoirs formateurs irremplaçables. Des milliers d'années suivant ce que l'on estime être sa première observation, nous ne disposons ni de traitement curatif, ni de marqueur diagnostique non invasif fiable.

L'endométriose continue de régner comme l'une des maladies les plus complexes de la gynécologie dont adolescentes, femmes et entourage sont encore victimes aujourd'hui.

2.2.2 Espoirs portés par la première stratégie française de lutte contre l'endométriose (2022-2025)

Il est essentiel de faire du « mythe de l'hystérie et de l'origine psychologique de la dysménorrhée et des troubles menstruels une véritable condition médicale » [62] afin de changer les mentalités et de trouver de réelles solutions de santé.

C'est au mérite des associations de patientes, supportées par quelques professionnels de santé experts investis dans cette cause, que l'implication des autorités de santé publiques a enfin permis une juste reconnaissance de l'endométriose, couronnée par la mise en place de la première stratégie nationale de lutte contre l'endométriose en France (le Président de la République française E. Macron en fait l'annonce en date du 11 janvier 2022) [21,22,61].

La France est aujourd'hui l'un des premiers pays (aux côtés de l'Australie et des Etats-Unis) à faire du combat contre l'endométriose un véritable sujet de santé publique [22]. Forces économiques, scientifiques et médicales sont mobilisées en faveur d'un plan d'action holistique dont l'amélioration de l'offre de soin pour la prise en charge des malades est l'ultime objectif [7,22,61] (figure 12).

Dans le cadre de la priorisation des différents axes constituant la stratégie, les patientes ont souligné la nécessité de mieux soulager les symptômes mais aussi d'améliorer et de découvrir des thérapies médicales qui ne limitent plus la fertilité (priorité absolue pour la recherche) [7,63].

Un des principaux pans de cette stratégie est de garantir un diagnostic sans délais et d'investir pour que la recherche scientifique française découvre des traitements adaptés [7,22].

Une étroite collaboration avec l'INSERM permettra un travail d'envergure sur la maladie, en créant un réseau de recherche fondamentale et clinique impliquant l'ensemble des chercheurs œuvrant sur des sujets connexes [7].

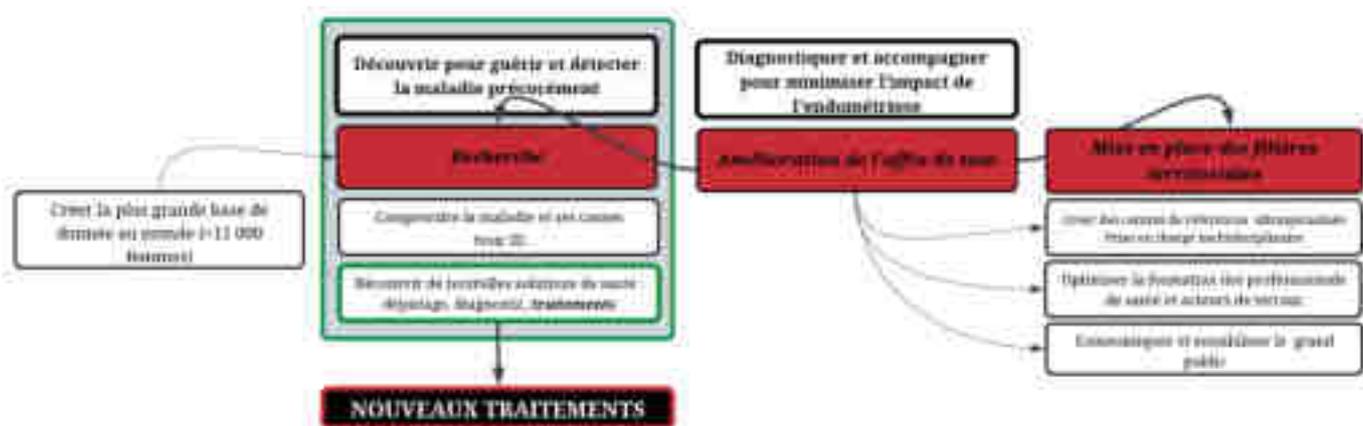


Figure 12 - Grands axes de la stratégie de lutte nationale contre l'endométriose en France [7,22,61]

Au cours de ce mémoire, je présenterai dans un premier temps l'état des connaissances actuelles de l'endométriose (épidémiologie, théories cellulaires et mécanismes impliqués dans sa physiopathologie), étape indispensable pour comprendre l'intérêt des traitements médicamenteux non spécifiques actuellement prescrits.

Dans un second temps, nous évoquerons les techniques de diagnostic disponibles (et prochainement disponibles), pour enfin nous intéresser aux nouveaux traitements en cours d'études (essais cliniques).

II. Etiopathogénie de l'endométriose

Au cours de cette seconde partie de mémoire, je vous propose un résumé de l'état des connaissances actuelles en termes de théories cellulaires et processus biologiques clés potentiellement impliqués dans la genèse et la viabilité des lésions d'endométriose.

Entre hypothèses et faits scientifiquement validés, ces explications nous permettront de comprendre les mécanismes d'action des traitements symptomatiques existants afin de mettre en avant de nouvelles cibles thérapeutiques spécifiques et perspectives d'avenir dans le cadre de la recherche pour l'élaboration de nouveaux traitements.

1. Épidémiologie de l'endométriose et facteurs de risques associés

1.1 Épidémiologie descriptive

L'épidémiologie de l'endométriose est difficile à évaluer : sa prévalence et son incidence exacte au sein de la population générale sont inconnues et leur estimation faussée puisqu'elle n'est pas systématiquement pathologique et que le diagnostic de certitude actuel est toujours chirurgical (voir III. 4 Histopathologie : diagnostic de certitude).

De ce fait, il est nécessaire d'utiliser des moyens détournés tels que des résultats d'autopsies, des registres d'hospitalisation et des études d'échantillons de population dont les estimations dépendent de la population étudiée, de la méthode de diagnostic utilisée, des critères de définition de l'endométriose ainsi que de l'expertise du praticien ^[64]. De nombreux biais méthodologiques peuvent donc fausser les résultats de ces études.

1.1.1 En France

En France, on estime que 10% des femmes en âge de procréer sont atteintes dans leur chair et potentiellement dans leur quotidien, féminité et fertilité.

Cette donnée s'appuie uniquement sur des sources médico-administratives de prise en charge chirurgicale à l'hôpital. Il s'agit de l'unique source d'évaluation en population générale qui de ce fait, implique une réelle sous-estimation ^[64].

Jusqu'à présent les estimations ont été réalisées au sein de la population hospitalisée, mais pas dans la population générale ^[1]

1.1.1.1 Endométriose à l'hôpital

Les premières données permettant la surveillance de l'épidémiologie des cas de femmes hospitalisées présentant l'endométriose en France ont été recensées dans le cadre de la surveillance épidémiologique nationale des indicateurs de la santé reproductive en lien avec les perturbateurs endocriniens [65].

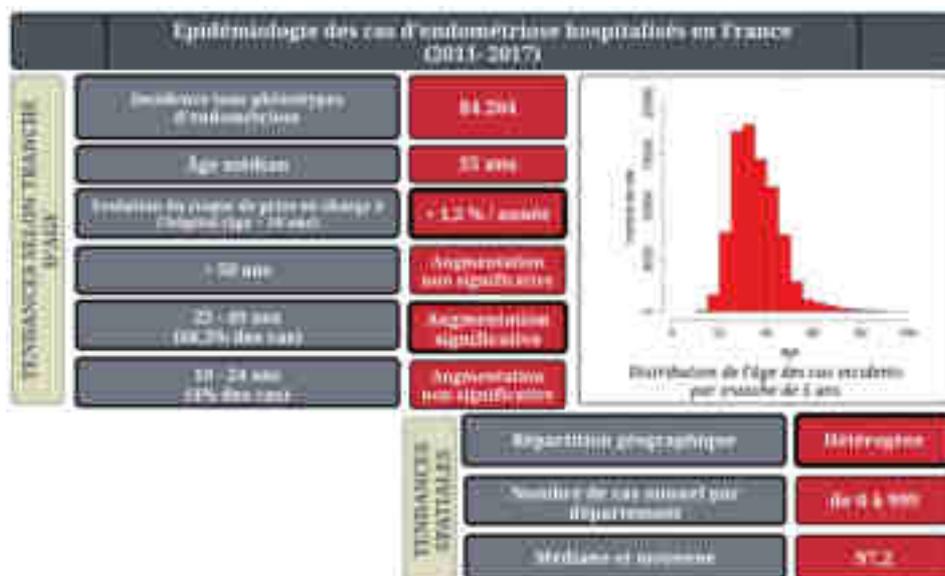


Figure 13 - Epidémiologie de l'endométriose prise en charge à l'hôpital en France selon tranches d'âge et localisations géographiques (2011-2017) [65]

Les résultats de cette étude épidémiologique (figure 13) révèlent une augmentation significative du risque de prise en charge de l'endométriose à l'hôpital pour la tranche d'âge 25 à 49 ans sur la période 2011-2017. La répartition géographiquement hétérogène des cas recensés a conduit à l'identification de zones à sur-risque et à sous-risque dispersées sur l'ensemble du territoire français.

Bien que la tendance temporelle estimée dessine une réelle augmentation de l'incidence naturelle de la maladie, il est important de prendre en compte que celle-ci a potentiellement pu être influencée par des facteurs modifiés au cours de la période tels que la sensibilisation des patientes et des praticiens due à la mobilisation des associations de patientes qui contribuent à faire connaître la maladie en France, mais aussi aux recommandations de la Haute Autorité de Santé (décembre 2017) qui marquent un changement de pratique dont un recours facilité à l'imagerie diagnostique (possible anticipation des praticiens sur l'année en cours) [1,20,65].

L'absence d'augmentation significative des cas dans la tranche d'âge inférieure (10-24 ans) pourrait-être attribuable au retard de diagnostic en vigueur, à la non-considération ainsi qu'à la condition asymptomatique d'une partie des femmes concernées, chez qui la maladie sera potentiellement diagnostiquée plus tard au cours d'un bilan d'infertilité [65]. L'hétérogénéité en termes de répartition spatiale pourrait quant à elle s'expliquer par la disparité de prise en charge selon les départements (proximité d'experts et de centres spécialisés).

Le taux d'incidence brut annuel dans cette population et période était de 9,85/10 000 personnes-années. Ce taux est triplé dans les estimations d'incidence sur la population générale (298/100 000 personnes-années ^[66]). Bien que les fondements de cette étude sous-estiment le problème de santé publique, ces données sont fiables pour les cas d'endométriose sévères nécessitant une hospitalisation ^[65].

1.1.1.2 Etudes ComPaRe endométriose

La communauté de Patients pour la Recherche de l'AP-HP (ComPaRe) a lancé en 2018 la première e-cohorte de recherche participative sur l'endométriose en France. En 2021, elle recensait une large communauté de patientes (11500) aux profils diversifiés qui, par l'intermédiaire de questionnaires à remplir en ligne chaque mois, participent activement à la recherche sur l'endométriose du pays ^[67]. Ces e-cohortes permettent de passer d'un grand nombre d'études indépendantes peu significatives à une vaste infrastructure collaborative de recherche ^[68]. Elles sont indispensables pour mieux comprendre tous les aspects de la maladie, sa fréquence et les facteurs de risque qui la déterminent grâce à des données fiables qui permettront de définir des modèles de prévention, améliorer et innover en termes de techniques diagnostiques et thérapeutiques ^[67,68].

1.1.2 Dans le monde

1.1.2.1 Prévalence de l'endométriose

La prévalence exacte de l'endométriose dans le monde n'est bien évidemment pas mieux connue ^[19]. Selon l'American Society For Reproductive Medicine (ASRM) l'endométriose peut être observée chez 24% à 50% des femmes qui souffrent d'infertilité et chez plus de 20% des femmes souffrant de douleurs pelviennes chroniques ^[70].

Les résultats d'une méta-analyse portant sur 17 études (sans restriction géographique) sont présentés en figure 14. Ce bilan met en lumière l'hétérogénéité (larges intervalles de confiance, disparités selon techniques de diagnostic utilisées...) et le manque de fiabilité des données disponibles à ce jour.



Figure 14 - Etude de la prévalence de l'endométriose selon le continent, la méthode diagnostique, le stade et les symptômes éprouvés (2021) [69]

Malgré leur très grande hétérogénéité, les revues systématiques et méta-analyses disponibles [69,73,74,75,76] mettent en évidence des grandes disparités géographiques et ethniques. La prévalence estimée est plus élevée dans les pays industrialisés et les populations caucasiennes (potentiellement due à des divergences d'accès aux soins) [4,6,69].

En se basant sur les estimations disponibles la prévalence de l'endométriose s'élève à 10% des femmes de 15 à 49 ans, soit environ 190 millions de femmes dans le monde (et 1,5 million en France) [23,26,71]

1.1.2.2 Incidence de l'endométriose

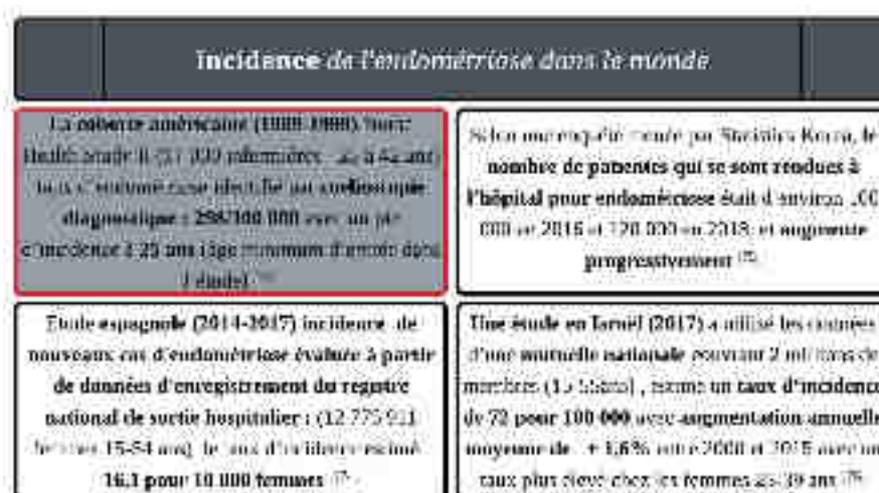


Figure 15 - Incidence de l'endométriose, résultats d'études [73,74,75,76]

La figure 15 recense des résultats d'analyses de l'incidence de nouveaux cas d'endométriose dans le monde. Les données de la Nurse Health Study II semblent être les plus fiables disponibles à ce jour [6,73]. Il n'y a cependant pas de données permettant d'estimer avec exactitude le nombre de nouveaux cas d'endométriose en France, ni à l'international [77].

Il s'agit globalement d'une maladie de la femme jeune (majoritairement diagnostiquée avant 30 ans ^[77]) affectant 1 femme sur 10 dans le monde ^[78] et dont aucun chiffre précis n'est disponible actuellement ^[77]. Des études de cohortes à grande échelle sont indispensables pour une plus juste estimation de sa fréquence.

1.2 Epidémiologie analytique

L'endométrieose est une maladie qui débute majoritairement à un jeune âge ^[26,27,65,73,76]. Les expositions (facteurs comportementaux, environnementaux...) survenant pendant l'enfance ou l'adolescence pourraient donc avoir un impact majeur sur l'installation et le développement de la maladie. Plusieurs pistes de facteurs de cause d'endométrieose sont en cours d'investigation. L'établissement d'un ensemble de facteurs de risque d'endométrieose pourrait conduire à l'identification d'un profil de risque suffisamment précis pour justifier un dépistage ^[71,79].

1.2.1 Marqueurs de risque bien établis

Selon l'épidémiologiste M. Kvaskoff, il n'y a pas encore de facteurs de risque établis de la maladie, on parle plutôt de marqueurs de risque ^[79].

- **Facteurs de risque** : caractéristique / exposition / paramètre / pratique « modifiable par l'homme dont la modification s'accompagne du changement de probabilité de survenue de la maladie à laquelle elle est corrélée » ^[72]
- **Marqueurs de risque** : « paramètre non modifiable de l'environnement ou caractéristique non modifiable d'un individu dont la présence s'accompagne d'une augmentation de la probabilité d'apparition d'un trouble sanitaire » ou « facteur modifiable dont la modification n'influe pas sur la probabilité d'apparition du trouble » ^[72]

Jusqu'à présent, peu de marqueurs de risque ont été reproduits de manière robuste dans la population.

Les marqueurs les plus constants sont associés à l'environnement endocrine des patientes : antécédents familiaux de parents au premier degré atteint d'endométrieose ^[27], un faible indice de masse corporelle (IMC), un âge précoce à la ménarche, des cycles menstruels courts associés à des règles abondantes et prolongées, ainsi que la nulliparité ^[26,27,32,46,78].

1.2.2 Génétique, épigénétique

De nombreuses études suggèrent la contribution de facteurs génétiques dans l'étiologie de l'endométriose [14,29,71].

Selon une étude portant sur 3096 jumeaux, la proportion de variance de développer une maladie causée par des facteurs génétiques a été estimée à 52 % [75]. La concordance est davantage importante chez les jumeaux monozygotes que dizygotes [80].

Les filles de mères atteintes d'endométriose confirmée chirurgicalement présenteraient un risque doublé [RR =2.1 (1,89 – 2,37)] [2,81] de développer la maladie que des filles dont la mère est exempte de la maladie. La contribution de facteurs génétiques serait donc impliquée dans 50% [77] des cas d'endométriose, suggérant que les 50% restants soient liés à des facteurs environnementaux [26]. Selon la HAS, le risque de développer une endométriose pour les apparentés au premier degré serait cinq fois plus élevé que dans la population générale [46].

Pour identifier les gènes candidats et *loci* d'intérêts, des études d'associations pangénomiques ont été réalisées dans diverses populations utilisant des échantillons de milliers de femmes du monde entier [15,26,29]. Celles-ci ont identifié des polymorphismes monogéniques qui semblent surreprésentés chez les personnes atteintes, particulièrement dans les stades avancés de la maladie [16,29].

Les variants détectés, en comparant les génomes de patients atteints *versus* les génomes de personnes exempts de la maladie, ne représentent cependant qu'une faible proportion de l'héritabilité, suggérant que l'endométriose est plutôt une maladie polygénique. La prédisposition génétique est complexe et semble liée à l'action combinée de plusieurs gènes d'influence limitée impliqués dans une multitude de processus biologiques tels que le développement des organes reproducteurs, la régulation de la production d'œstrogènes, les caractéristiques liées à l'inflammation, l'adhésion, la migration et la différenciation cellulaire [15,26,64].

Des altérations épigénétiques (signatures de méthylation significativement différentes entre l'endomètre sain et le tissu endométriosiques) impliquées dans certaines voies de signalisation ont été identifiées. Par exemple, des changements aberrants dans le méthylome de l'ADN de l'endomètre entraînant une réponse altérée à l'œstrogène ont été constatés [29]. Les mécanismes épigénétiques contrôlent de nombreux processus impliqués dans les aberrations immunologiques, histologiques et biologiques qui caractérisent l'endomètre eutopique (localisation physiologique, normale de l'endomètre) et ectopique chez les patients affectés [48].

L'épigénétique est un domaine intéressant pour comprendre la mécanique de la maladie mais également pour d'éventuelles thérapies. Des miARN sont notamment différemment exprimés chez les femmes atteintes d'endométriose ce qui suggère que les miARN pourraient être un autre mécanisme par lequel l'endométriose induit un état inflammatoire systémique persistant [1,16].

1.2.3 Facteurs de risque à l'étude

De nombreuses études visent à déterminer l'impact d'autres expositions potentiellement associées à une augmentation du risque de survenue d'une d'endométriose telles que la position géographique, le mode de vie (activité physique consommation d'alcool, habitudes alimentaires, exposition à des perturbateurs endocriniens, etc...) (figure 16).

II	Facteurs étudiés		Résultats de l'étude
182-184	Exposition solaire	Exposition solaire insuffisante à l'origine de troubles hormonaux associés à l'endométriose	Positivement liés à l'endométriose
		Exposition excessive aux ultraviolets	Risque diminué
182-184	Taille corporelle	Taille élevée à l'âge adulte	Positivement liés à l'endométriose
		Taille élevée de naissance	Risque diminué
182-184	Associés à la reproduction	Age au début de la ménopause	Positivement liés à l'endométriose
		Parité	Risque diminué
186	Alimentaires	Consommation élevée en alcool et en gras, faible consommation en légumes	Positivement liés à l'endométriose
187-189	Exposition dans l'enfance et l'adolescence. Facteurs environnementaux	Consommation d'alcool, exposition aux perturbateurs endocriniens	Positivement liés à l'endométriose
		Exposition aux estrogènes de synthèse, à l'âge de 10 ans	Associations multiples...

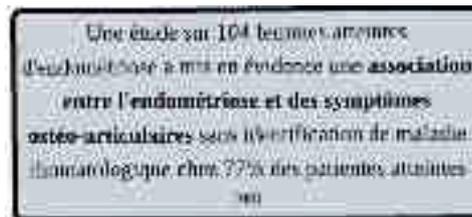
Figure 16 – Étude de facteurs divers et variés, à l'étude

Dans l'ensemble, aucun facteur ou association de facteurs (exemple : alcool – perturbateurs endocriniens) n'a été étayée par des preuves convaincantes et hautement suggestives [1]. Différentes pistes sont à l'étude mais la seule association robuste est celle liée aux cycles menstruels citée en II.1.3. Des études à grande échelle seront nécessaires pour quantifier les expositions modifiables chez les jeunes femmes, dans la fenêtre présymptomatique notamment [77].

La quasi-totalité des méta-analyses, études de cohortes et études de cas-témoins disponibles sont associées à de très grands niveaux d'hétérogénéité. Les publications disponibles donnent lieu à des conclusions contradictoires qui ne permettent pas de confirmer les corrélations suspectées (sur ou sous-risques) [77,82,83,84,85]. D'autres études sont nécessaires pour définir d'éventuelles recommandations de prévention.

1.2.4 Comorbidités associées à l'endométriose

Les résultats de méta-analyses et d'études épidémiologiques [26,89] suggèrent qu'une femme atteinte d'endométriose est associée à un risque plus élevé de présenter une maladie auto-immune, principalement d'ordre rhumatologique (lupus érythémateux disséminé, syndrome de Gougerot-Sröjen, polyarthrite rhumatoïde) [90]. L'endométriose semble également positivement associée à la maladie de Basedow, à la maladie cœliaque et à la sclérose en plaques [77,91,92]. L'asthme et les maladies cardiovasculaires semblent également positivement associées à la maladie [77].



Il est suggéré que le développement des maladies auto-immunes chez les femmes atteintes d'endométriose soit favorisé par l'hyperstimulation d'un système immunitaire défaillant [26] (voir II.3.7). Les symptômes douloureux et l'infertilité étant associés à un stress psychologique intense (dépression, réduction de la qualité de vie), l'altération du bien être des femmes atteintes d'endométriose peut être associée à une potentielle perturbation de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien et de la fonction thyroïdienne, favorables à l'inflammation et aux dysfonctionnements immunitaires positivement associés [88].

D'autre part, il existe également une association épidémiologique significative entre l'endométriose et certains sous-types rares de cancers de l'ovaire, démontrant un surrisque de cancer de l'ovaire (RR=2) [93]. Cependant d'autres études présentent un risque relatif plus modeste (RR=1,3) [1] et le lien de causalité entre endométriose et cancer n'est toujours pas démontré [1,71,46,91].

Les données ne sont pour l'instant pas suffisantes pour recommander une surveillance ou un dépistage spécifique de ces maladies chez les femmes souffrantes d'endométriose [46,77,182].

2. Théories pathogéniques

Depuis 1885, plus de 7 théories visant à démontrer les potentielles origines cellulaires de l'endométriose ont été avancées [4,6,95]. A échelle individuelle, aucune d'entre-elles n'apporte de réponses à l'ensemble des phénotypes d'endométriose. Le mécanisme cellulaire originellement impliqué reste incertain à ce jour.

2.1 Une origine tissulaire hypothétique

Les principales hypothèses concernant le(s) mécanisme(s) cellulaire(s) à l'origine du tissu endométrial ectopique peuvent être classées en 2 groupes distincts [48,94] (figure 17) :

- Les théories du **développement in situ** qui démontrent une possible genèse de l'endométriose à partir de tissus locaux (restes de tissus embryonnaires, induction d'un type cellulaire, métaplasie de l'épithélium cœlomique du péritoine en lésions endométriosiques) sous l'influence de différents stimuli endogènes biochimiques, immuno-inflammatoires, hormonaux... [1,2,3,4,6,37,94,95].

Les théories de ce groupe expliqueraient les cas d'endométriose observés chez les êtres non-menstrués (hommes sains, absence congénitale d'utérus, nouveaux nés) [24,44,45].

- Les théories de la **transplantation endométriale**, elles, suggèrent que c'est dans le déplacement puis la transplantation d'endomètre eutopique en terrain ectopique (soit par l'intermédiaire de greffes d'endomètre) que l'endométriose trouve son origine.

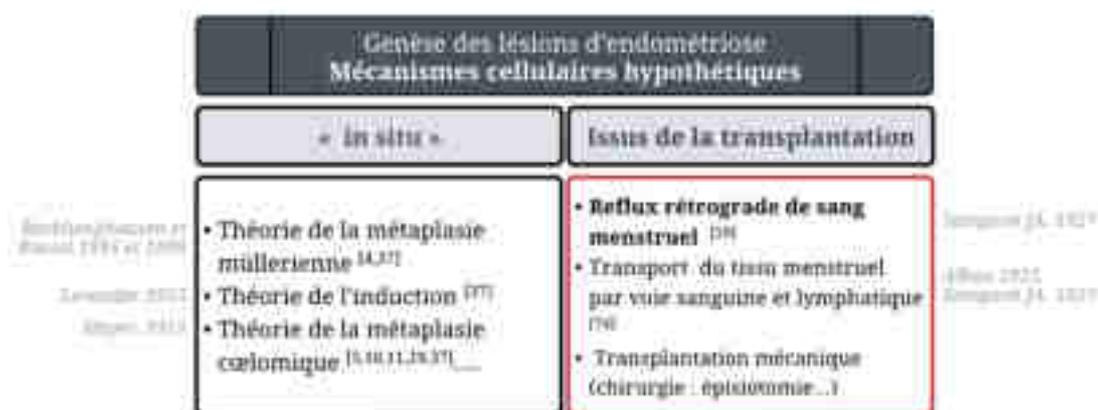


Figure 17 – Un aperçu des théories cellulaires émises du XIX^e au XX^e siècle (liste non exhaustive)

Valider ou réfuter les mécanismes cellulaires proposés (figure 17) est un exercice difficile car il existe peu de modèles *in vitro* ou *in vivo* cliniquement pertinents [15].

Une théorie récente est la **théorie de la migration des cellules souches**. Elle estime que la dissémination hématologique de cellules souches programmées de manière défectueuses (en provenance des lésions, mais aussi de la moelle osseuse) pourrait contribuer à la pathogenèse des lésions extra-péritonéales [15,96].

En France et dans la majeure partie du monde [6,7,13,23,78] c'est une des théories de la transplantation, nommée « **théorie de la régurgitation et de l'implantation** » [59] qui, malgré ses détracteurs [97], reste l'hypothèse la « mieux validée en pratique » [1,4,27,32]. Elle est considérée comme le principal facteur de l'étiopathogénie de l'endométriose, le plus largement accepté.

2.2 Une définition controversée

Jusqu'en 2021 en France, les spécialistes de l'endométriose la définissaient telle une ectopie de cellules viables de l'endomètre [7,13,16,20] (figure 19), affirmant que c'est « lorsque l'endomètre n'est plus à sa place que la maladie s'installe ».

Bien que des caractéristiques similaires soient partagées par l'endomètre eutopique et les tissus endométriosiques, force est de constater par biopsie la présence de « centaines de différences fondamentales et profondes entre le tissu endométriosique et l'endomètre », les distinguant [24,26,103].

Cet abus de langage, en référence directe à la théorie de la menstruation rétrograde (Sampson JA. 1927) [59], a et risque d'engendrer des erreurs de prise en charge comme de « conduire de nombreuses femmes à avoir l'utérus enlevé dans une tentative futile d'arrêter la maladie » [24,97] puisque près d'un siècle après son émission, l'hypothèse d'une origine utérine de l'endométriose n'est toujours pas validée.

Une définition davantage nuancée est de mise à l'étranger et ce, depuis de nombreuses années (figure 19).

La diversité des terminologies employées n'est pas sans conséquences en termes de recherche et de pratique clinique [26]. C'est dans une nécessité de standardisation [104], avec un objectif d'harmonisation de la recherche sur l'endométriose à l'échelle mondiale qu'une terminologie internationale de l'endométriose a été rédigée :



Figure 19 - Une définition controversée

« Processus de maladie inflammatoire caractérisé lors de la chirurgie par la présence d'épithélium et/ou de stroma de type endomètre à l'extérieur de l'endomètre et du myomètre, généralement avec un processus inflammatoire associé » (2021) [104].

La littérature médicale française a adapté ses définitions en conséquence [4,23]. Cela souligne l'importance de l'exactitude de chaque terme employé dans un contexte où les connaissances scientifiques validées font cruellement défaut. Cette normalisation descriptive est une base qui harmonise et facilite dès à présent la classification, la description et ainsi, les recherches sur l'endométriose [104].

3. Physiopathologie de l'endométriose

Bien que les fonds endocriniens et inflammatoires soient bien caractérisés, les efforts de recherche des dernières années n'ont pas encore conduit à la connaissance de l'origine de l'ensemble des dérégulations constatées. Les facteurs déclenchant les mécanismes physiopathologiques présentés ci-dessous (certainement non exhaustifs) ne sont pas connus, et restent un sujet de recherche.

La suite de mon mémoire (comme les recherches en cours) s'appuie sur l'hypothèse que la théorie des menstruations rétrogrades ^[59] (voir II.2.1) soit scientifiquement validée.

Puisque sur 90 % des femmes présentant un reflux menstruel ^[59], seules 10 % souffrent d'endométriose, d'autres mécanismes (cités en II.2, exposés ci-dessous et/ou qui seront découverts dans le futur) sont nécessairement impliqués dans l'implantation et la pérennisation des implants ectopiques de type endomètre ^[48].

Les résultats de revues et études suggèrent que l'endométriose pourrait être génétiquement héritée et épigénétiquement acquise par la combinaison du reflux menstruel et de facteurs exogènes, environnementaux ^[48]. Un nombre croissant d'analyses histologiques et biologiques mettent en évidence des différences remarquables entre l'endomètre eutopique et le liquide péritonéal de femmes exemptes de la maladie *versus* ceux de patientes malades (dont les implants ectopiques). Ces différences quantitatives et qualitatives d'acteurs moléculaires et cellulaires d'intérêt font toujours l'objet de recherches approfondies ^[15,29].

Pour comprendre les multiples voies pathogéniques qui sous-tendent le développement d'une endométriose, cibler et résumer les piliers de sa condition physiopathologique unique, les investigations ne doivent pas se limiter exclusivement aux lésions ectopiques.

Il est essentiel de considérer l'ensemble des anomalies moléculaires et cellulaires aboutissant aux déséquilibres pathologiques et les adaptations biologiques impactant les différents systèmes (immunitaire, hormonal, nerveux...), organes et microenvironnements concernés (endomètre eutopique et ectopique, liquide péritonéal...) de manière holistique.

3.1 Microenvironnement lésionnel inflammatoire

Une lésion d'endométriose est un microenvironnement unique. Il s'agit d'une structure tissulaire inflammatoire dynamique constituée de compartiments stromaux (quantitativement majoritaires, très étudiés ^[15]) et de compartiments épithéliaux mais aussi de cellules immunitaires infiltrantes, vaisseaux

sanguins, fibres nerveuses et nerfs sensitifs [15,29,106] dont les caractéristiques microscopiques sont similaires à l'endomètre de patientes témoins exempts de la maladie [15,107].

Aucune mutation somatique n'a été détectée au sein des cellules stromales endométriales [15,29]. Cependant, des études comparatives [108] ont permis de constater que ces cellules stromales présentent des anomalies épigénétiques [15] (Voir II.1.2.2).

Ci-dessous vous sont présentés les principaux mécanismes et anomalies reconnus comme directement impliqués dans la physiopathologie de l'endométriose.

3.2 Hypoxie

Les cellules endométriales eutopiques appartiennent à un environnement riche en oxygène (endomètre). A l'encontre de l'hypoxie régnant au sein de la cavité pelvienne, les cellules « régurgitées » doivent nécessairement s'adapter (modifications épigénétiques) et développer des mécanismes (stéroïdogénèse, angiogénèse, inflammation) leur permettant de survivre et de se développer dans ce nouvel environnement [29,34,78,109]. L'hypoxie régnant au sein de la cavité péritonéale joue donc un rôle essentiel dans la promotion de ces processus pathologiques [78].



3.3 Stress oxydatif

L'hémoglobine et ses sous-produits (hème et fer) sont potentiellement libérés par les érythrocytes régurgités au sein de la cavité péritonéale. Ces facteurs pro-oxydants et pro-inflammatoires, induisent la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). Les macrophages sont également cités comme inducteurs potentiels de stress oxydatif [110].

Les ROS, délétères, sembleraient moduler l'expression des cytokines et d'autres molécules d'adhésion cellulaire associées à l'inflammation liée à l'endométriose [110-111].

Cette production d'espèces réactives de l'oxygène est suggérée comme étant à l'origine d'une régulation positive de plusieurs gènes pro-inflammatoires [112].

3.4 Un trouble hormonal à composante oestrogénique majoritaire

3.4.1 Physiologie

Les fluctuations hormonales physiologiques de la femme, dont résultent les taux d'oestrogènes et de progestérone circulants, induisent des épisodes cycliques de prolifération cellulaire, inflammation, décidualisation puis réparation de la muqueuse endométriale. L'expression des récepteurs hormonaux est spécifique aux cellules et aux phases du cycle menstruel [29, 107].

Le renouvellement cellulaire de l'endomètre est médié par l'apoptose, phénomène indispensable pour éliminer les cellules sénescents au cours des règles [113].

Ce schéma, bien que moins cyclique [29] (voir II.3.4.2, III.4.3.3), avec une activité apoptotique significativement réduite [48], est similaire au sein des lésions endométriosiques (saignements cycliques avec lésions tissulaires et réparations répétées TIAR) [16]. Les saignements lésionnels des implants ectopiques s'accompagnent d'une réaction inflammatoire qui aboutit à une fibrose réactionnelle péri-lésionnelle [34].

3.4.2 Une biosynthèse oestrogénique locale

Les œstrogènes favorisent l'inflammation [15,29]. Contrairement à un endomètre eutopique sain, les cellules stromales endométriales ectopiques expriment des enzymes contribuant à la synthèse d'œstrogènes *de novo* telles que la 17β-hydroxystéroïde-déshydrogénase 1 (17β-HSD type 1) et l'aromatase P450 [114,115]. L'aromatase P450 (dont la présence est physiologique dans différents tissus humains dont les ovaires, mais pas dans l'endomètre) est présente au sein de l'endomètre eutopique des patientes et surexprimée au sein des implants [114,116,117].

Cette enzyme permet une biosynthèse locale d'œstradiol dont les effets physiologiques, indépendamment du taux plasmatique d'œstrogènes [34], sont médiés par l'activation des récepteurs oestrogéniques (ER) ERα et ERβ.

Cette production locale aberrante d'œstrogènes, associée à un déficit de l'enzyme 17β-HSD de type 2 [118] explique pourquoi la mesure des concentrations de stéroïdes dans les homogénats de lésions d'endométriose s'est révélée moins cyclique que dans l'endomètre eutopique [29].

D'autre part, le récepteur aux œstrogènes ERβ, médiateur clé de l'action des œstrogènes au sein des cellules stromales endométriosiques est surexprimé [15, 113]. Son activation induit l'expression de ses propriétés anti-apoptotiques, en faveur de l'échappement immunitaire des cellules régurgitées [15,113]. Le récepteur ERα est, lui, régulé à la baisse [175].

Le taux de β-œstradiol mesuré au sein de l'environnement lésionnel est supérieur à celui de l'endomètre eutopique sain [115]

Il est aussi supérieur à celui des implants ectopiques [115]



Figure 20 – Biosynthèse locale d'œstrogènes et activation des récepteurs β aux œstrogènes [15,29,114,119]

L'activation des récepteurs oestrogéniques favorise la progression la maladie [15,119]. Les œstrogènes jouent un rôle prépondérant dans le cadre de la survie cellulaire, la prolifération et la réponse inflammatoire [15,29, 114, 119] (figure 20, 21).

Aussi, l'induction de l'enzyme cyclo-oxygénase 2 (COX-2) augmente la synthèse et génère des niveaux élevés de prostaglandines E2 locaux, activant l'activité de l'aromatase et donc, la production pathologique d'œstrogènes au sein des cellules stromales (boucle de rétroaction positive) [120,175].

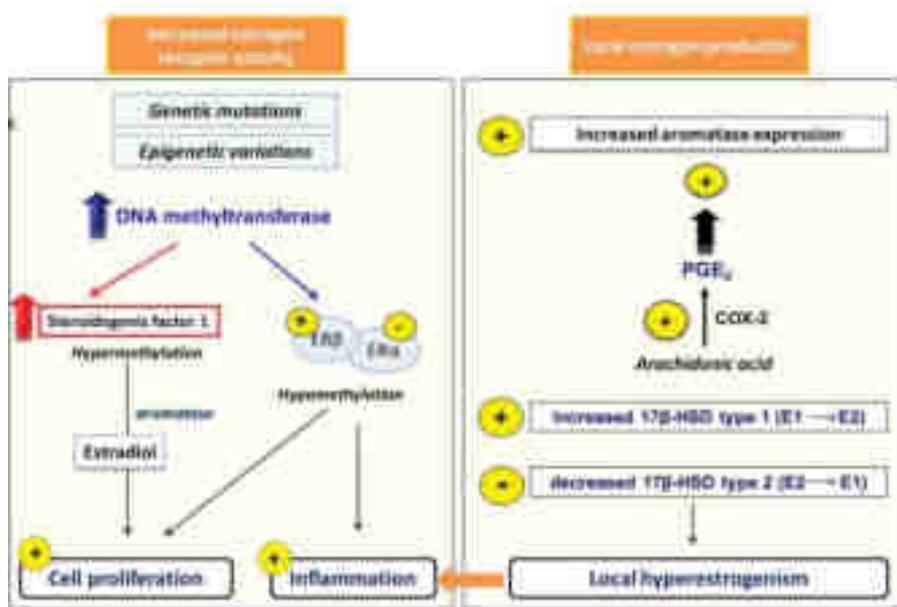


Figure 21 - Résumé des mécanismes et rôles des œstrogènes dans la pathogenèse de l'endométriose (schéma issu de la publication [175])

Ce microenvironnement hyper-oestrogénique (causé par une synthèse locale d'œstradiol (E2) associé à la surexpression des récepteurs aux œstrogènes) induit et favorise la synthèse de substances pro-inflammatoires (métalloprotéines, prostaglandines, facteurs de croissance...) et pro-angiogéniques [15] essentielle à l'adhésion, la prolifération et à la survie des implants ectopiques [175].

3.4.3 Résistance à la progestérone

L'interaction physiologique entre la progestérone et son récepteur (PR) entraîne la décidualisation de l'endomètre [1].

Une dérégulation de l'expression des récepteurs à la progestérone (PR-A et PR-B) a été décelée dans les lésions comme au sein de l'endomètre eutopique des femmes atteintes [15]. Le profilage de l'expression génétique de l'endomètre de patientes a permis de constater une diminution du nombre de gènes cibles de la progestérone [1,15,29].

L'altération de la programmation épigénétique du promoteur au PR au sein des cellules stromales expliquerait pourquoi les femmes atteintes sont moins sensibles à la progestérone [1,15] : les récepteurs PR-B seraient indétectables, et les récepteurs PR-A, sous-exprimés par rapport à un endomètre témoins [175,221] (figure 22).

La perte de réactivité des tissus ectopiques et de l'endomètre eutopique à la progestérone contribue en outre à l'activité anormalement élevée de la prolifération et d'inflammation cellulaire médiée par l'œstradiol (E2) [15,220].

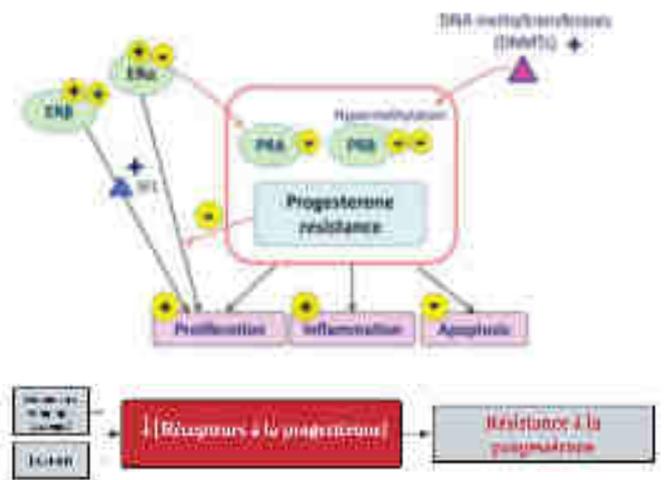


Figure 22 - Mécanismes de résistance à la progestérone et impact sur l'endométriose [175]

L'état de résistance à la progestérone favorise l'établissement d'un microenvironnement pro-inflammatoire ainsi que la croissance des lésions d'endométriose [15,175].

3.5 Angiogenèse

L'angiogenèse est un mécanisme clé indispensable à la viabilité (oxygénation, nutrition, élimination des déchets) [121] et la croissance des implants [34]. La formation de vaisseaux sanguins et leur fonction hormono-dépendante au sein des lésions endométriosiques est bien établie [30] (saignements cycliques, parallèles aux menstruations).

Des enzymes, facteurs de croissance (médiateurs) et leurs récepteurs sont essentiels à son établissement :

- Les MMPs (métalloprotéinases matricielles), responsables de la protéolyse de la membrane basale sous-endothéliale sont indispensables à la migration des cellules endothéliales à travers la matrice extracellulaire pour le développement de nouveaux vaisseaux [78, 121]. Celles-ci ont été identifiées au sein des lésions [15,78].
- Le VEGF et son récepteur VEGFR sont communément impliqués dans le processus d'angiogenèse. Ils participent à la régulation de la prolifération, la migration et perméabilité cellulaire [78,111,121]. L'expression du miARN du VEGF est plus élevée au sein de zones hypoxiques comme celles retrouvées au niveau des implants ectopiques [78]. En effet, l'état d'hypoxie (voir II.3.2) stimule la production de molécules à caractère pro-angiogéniques [121]. D'autre part, le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire de type A (VEGF-A) est un puissant facteur mitogène, chimiotactique et pro-angiogénique produit par les cellules stromales et épithéliales lésionnelles [34]. Il favorise la perméabilité

vasculaire des cellules endothéliales par l'intermédiaire des récepteurs VEGFR, présents sur la surface des cellules endothéliales [34].

L'activation excessive de ces récepteurs par le VEGF-A peut entraîner une néovascularisation pathologique et une perméabilité vasculaire excessive participant au développement des lésions [122].

Aussi, le niveau d'expression du VEGF-A serait proportionnel au stade de l'endométriose [34].

L'inflammation résidante au sein de la cavité péritonéale participe également à l'augmentation de la perméabilité vasculaire et à l'attraction de macrophages qui eux aussi, synthétisent et libèrent divers facteurs pro-angiogéniques [34] (voir II.3.7.1).

Le taux de prostaglandines E2 (PGE2) augmenté au sein du liquide péritonéal (voir II.3.7.5.1) favorise également l'angiogenèse [111, 112].

La production de facteurs pro-inflammatoires favorise la croissance des vaisseaux sanguins. Les thérapies angiostatiques représentent un potentiel axe de traitement de la maladie.

De façon générale, les cellules endométriales régurgitées et donc les lésions elles-mêmes induisent la production de puissants facteurs pro-angiogéniques (cytokines, facteurs de croissance, médiateurs tels qu'IL-17, IL-8, VEGF, IL-1 α , TNF- α , β -FGF et TGF- β ...) qui permettent et soutiennent la viabilité des implants endométriosiques [78, 121].

3.6 Neurogenèse

Du tissu nerveux a été identifié au sein du tissu endométrial eutopique de toutes les femmes atteintes d'endométriose (il n'a, cependant pas été détecté au sein de l'endomètre de femmes exemptes de la maladie) [123].

Cette néo-innervation sensitive entoure et innerve également les lésions d'endométriose. Des facteurs neurogènes favorisant l'inflammation et la croissance des nerfs sont surexprimés dans le liquide péritonéal et dans les implants ectopiques (BDNF, NGF) [222] : les fibres sensibles sécrètent des facteurs neurotrophiques qui, en stimulant ces terminaisons nerveuses, recrutent à nouveau des facteurs inflammatoires [134], les cellules immunitaires et cytokines environnantes [106] (macrophages, PGE2, NGF, interleukines...)

Les nocicepteurs eux-mêmes synthétisent des molécules pro-inflammatoires telles que la CGRP et la substance P, responsables d'une inflammation neurogène abaissant leur seuil d'activation. Cette neuro-inflammation est responsable de l'activation des voies de la douleur centrale et périphérique dans l'endométriose [29].

L'étude des fibres nerveuses fonctionnelles dans l'endomètre eutopique et ectopique de femmes atteintes d'endométriose suggère que leur densité est corrélée avec la sévérité de la dysménorrhée [29,93].



Bien que leur objectif soit de neutraliser les cellules débris et cellules étrangères issues de la régurgitation menstruelle, les macrophages finissent par créer un microenvironnement qui, au contraire, favorisera l'implantation et le développement des lésions [78, 127, 128].

Acteur majeur du cercle vicieux pro-inflammatoire impliqué dans la maladie [124], la réduction de ses fonctions d'immunosurveillance explique en partie l'échappement des cellules endométriales au système immunitaire. Il favorise notamment les processus nécessaires à leur bon développement (inflammation, néovascularisation) [29].

De plus, parallèlement aux stade I à IV de l'endométriose [111, 126] (voir III.5 Systèmes de classification de l'endométriose), on constate une augmentation des macrophages M1 (pro-inflammatoires) associée à une diminution progressive des macrophages M2 (anti-inflammatoires et pro-fibrotiques) [141]

Floquer et paralyser le macrophage permettrait d'empêcher l'endométriose de se développer. Les stimulations qui induisent la paralysie des macrophages sont associées à une diminution de l'expression de la molécule [122]

3.7.2 Cellules tueuses (NK)

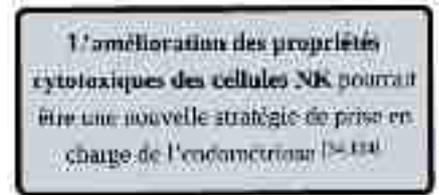
La cellules tueuses naturelles (NK) ont également pour rôle de reconnaître et de lutter contre les infections virales, croissance tumorale, ainsi que la destruction des cellules étrangères [130]. Leur activité cytotoxique est considérablement réduite chez les patientes atteintes d'endométriose [34, 78, 124]. Cette faible activité pourrait être en partie expliquée par un niveau élevé de récepteurs inhibiteurs des cellules tueuses (KIR) présents sur les cellules NK des femmes atteintes d'endométriose [131].

D'autre part, ce sont des cellules NK immatures que l'on retrouve au sein des différents microenvironnements de femmes atteintes d'endométriose. Cette immaturité se traduit par la réduction des capacités cytotoxiques et activités immunomodulatrices de la lignée (rapportée comme inversement corrélée au stade de la maladie) [129]. Elle est favorable à la survie des implants cellulaires ectopiques au sein de la cavité péritonéale (figure 24).



Figure 24 -Cytotoxicité réduite des cellules tueuses naturelles (NK) une potentielle cible pour le traitement de l'endométriose [48, 124], adapté de [124]

Le nombre de cellules NK matures augmenterait après ablation chirurgicale des lésions endométriales [48]. Cela suggère que des cytokines produites par les implants ectopiques des patientes atteintes pourraient inhiber leur maturation et conduire à la réduction de leurs propriétés cytolytiques [48].



3.7.3 Cellules dendritiques

Des cellules dendritiques sont des cellules présentatrices d'antigènes dont le rôle est d'initier et de moduler le système immunitaire afin, dans l'endométriose, d'éliminer les débris menstruels. Elles sont en grande proportion immatures au sein de l'endomètre et de la cavité péritonéale de patientes atteintes d'endométriose [48,141]. Leur immaturité engendre une diminution de l'élimination des débris cellulaires menstruels. Cette altération de la barrière immunitaire est également à considérer.

3.7.4 Lymphocytes

Activés par les cellules de l'immunité innée, les différents sous-types de lymphocytes T (régulateurs, CD4 helper et CD8+ cytotoxiques) maintiennent l'intégrité tissulaire en sécrétant des cytokines pour défendre l'organisme.

Dans l'endométriose, l'effet immunosuppresseur associé à l'état d'inflammation chronique réduit la cytotoxicité médiée par les lymphocytes T [78, 124,141]. Il s'agit d'une faille supplémentaire dans la barrière protectrice de l'immunité adaptative, second bouclier de notre organisme.

L'augmentation des lymphocytes B et la production excessive d'autoanticorps ont été décrites dans la littérature, cependant leur rôle dans le développement de la maladie n'est pas bien compris et les résultats d'études sont contradictoires [132].

3.7.5 Cytokines

Le tissu endométrial de témoins sains présente un profil immunitaire significativement différent des femmes souffrant d'endométriose [16].

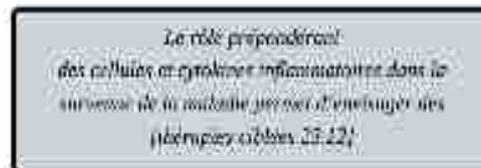
Une étude comprenant 25 patientes et 20 témoins non endométriosiques a permis de comparer *in vitro* les capacités et le comportement différentiel en termes de production de cytokines des cellules stromales provenant de l'endomètre de témoins sains versus de l'endomètre et de lésions de patientes. Les cellules stromales endométriales ectopiques ont produit un taux de cytokines IL-6 (pro-

inflammatoire) et IL-8 (pro-inflammatoire et pro-angiogénique) significativement plus élevé que les deux autres espèces cellulaires à l'étude (endomètre de patiente/endomètre sain) (<0.001) [128].

Les cytokines, médiateurs de l'inflammation sont donc synthétisées et libérées par différentes cellules du liquide péritonéal mais aussi par les lésions d'endométriose [48,133].

L'augmentation des facteurs pro-inflammatoires, au sein du liquide péritonéal des femmes atteintes, active et modifie le microenvironnement en créant des conditions d'adhésion, d'implantation, de différenciation, prolifération, de survie et de production de cytokines des cellules ectopiques de l'endomètre [127].

La contribution de plusieurs interleukines dans la physiopathologie de l'endométriose a été suggérée par de nombreuses études en cours [112].



3.7.5.1 Prostaglandine PGE2

Des valeurs élevées de prostaglandines ont été dosées dans le liquide péritonéal des femmes atteintes [111]. Elles semblent impliquées dans de nombreuses voies de progression de la maladie [15,29,30,111,112] ;

Les multiples voies cellulaires et actions biologiques découlant de l'interaction des PGE2 avec leurs récepteurs ont été étudiées et décrites sur un modèle murin chimérique de l'endométriose avec des lignées cellulaires endométriosiques fluorescentes humaines [134]. L'inhibition pharmacologique sélective de 2 de ces récepteurs (EP2 et EP4) met en avant les différents champs d'action des prostaglandines dans l'endométriose comme suit [124] :

- « Diminution de la croissance et la survie des lésions d'endométriose
- Diminution de l'angiogenèse et l'innervation des lésions d'endométriose
- Suppression de l'état pro-inflammatoire des neurones du ganglion de la racine dorsale (diminution de la douleur pelvienne)
- Diminution de l'environnement moléculaire pro-inflammatoire, dominé par les œstrogènes et résistant à la progestérone de l'endomètre et des implants endométriosiques
- Restauration de la réceptivité fonctionnelle de l'endomètre par de multiples mécanismes en faveur d'une grossesse » [15,134]

Son inhibition présente donc de potentiels bénéfiques cliniques [134,139,140].

4. L'endométriiose en tant que trouble de la fertilité

Il existe une relation dynamique entre l'endomètre et l'endométriiose [128,135].

La diminution des chances de conception naturelle liée à l'endométriiose est bien établie [136].

L'endométriiose peut être associée à une infertilité même si les femmes présentent des cycles ovulatoires et que leurs trompes sont perméables (absence d'adhérences) [25].

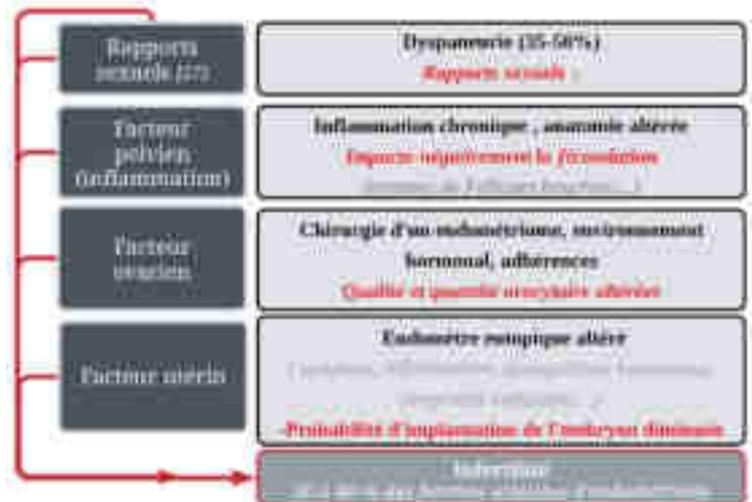


Figure 25 - Mécanismes associés à l'infertilité liée à l'endométriiose

La pathologie peut entraver le processus de reproduction à plusieurs niveaux (figure 25). Les facteurs altérants la fécondité peuvent être mécaniques (par le biais d'adhérences tubaires), utérins (modification de la nature de l'endomètre et des populations cellulaires, altération de la réceptivité de l'embryon à l'endomètre).

Les conditions inflammatoires intra-péritonéales (cytokines, macrophages activés) peuvent compromettre l'ovulation et la mobilité tubaire (toxicité sur les gamètes) [136]. Le capital ovocytaire peut être altéré, notamment en cas de chirurgie d'endométriose. D'autre part, la raréfaction ou l'impossibilité d'avoir des rapports sexuels en raison de dyspareunie est un facteur non négligeable.

5. L'endométriiose en tant que trouble de la douleur

« La douleur associée à l'endométriiose peut être expliquée par la nociception, l'hyperalgésie et la sensibilisation centrale, associés à des degrés divers chez une même patiente. L'endométriiose peut être associée à une modification des seuils douloureux avec discordance anatomo-clinique (phénomène de sensibilisation) renforçant la douleur » [46]

III. Diagnostic de l'endométriose

Le diagnostic et la stadification (voir III.5) de l'endométriose impliquent l'identification du/des phénotype(s), localisation(s) et de l'étendue des lésions de la patiente (bilan lésionnel). La technique de diagnostic est nécessairement sélectionnée selon sa sensibilité et sa spécificité pour une atteinte particulière suspectée, dans le respect des recommandations de pratique clinique (RPC) de la prise en charge de l'endométriose élaborées par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) en collaboration avec la Haute Autorité de Santé (HAS) [46].

Le diagnostic de l'endométriose se fonde dans un premier temps sur l'examen clinique, puis sur des techniques d'imagerie et/ou de chirurgie et histologie, selon les circonstances évaluées par le corps médical. Chacune des méthodes diagnostic énoncées ci-dessous présentent des forces et des limites, permettant le diagnostic de certains sous-types d'endométriose. Toutes dépendent de l'expertise de l'opérateur [142-145].

1. Examen clinique

En cas de suspicion clinique d'endométriose, le corps médical (médecin généraliste, gynécologue, sage-femme...) sollicite dans un premier temps l'anamnèse minutieuse de la patiente en recherchant une symptomatologie typique évocatrice de l'endométriose. Il évalue également une possible sensibilisation centrale associée en cas de dysménorrhée intense. En cas d'anamnèse caractéristique, un examen gynécologique plus orienté est réalisé [46].

1.1 Anamnèse

L'identification de patientes à risque d'endométriose s'appuie sur la recherche de signes et symptômes typiques de l'endométriose (« 5D » voir I.1.2) tout en évaluant leur gravité.



Figure 26- Critères en faveur d'une endométriose [146]

Un interrogatoire bien conduit sollicite une anamnèse détaillée permettant le recueil de marqueurs de risque positivement associés à une potentielle endométriose (figure 26). Au cours de cet échange, la douleur perçue est à évaluer à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA) [146,147].

La symptomatologie décrite est un facteur déterminant dans la stratégie thérapeutique appliquée.

Tout symptôme douloureux cyclique doit faire penser à l'endométriose [148]

1.2 Examen physique

L'examen physique orienté comprend une inspection du bassin associée à la palpation de l'abdomen. L'examen pelvien inclut un examen au spéculum afin de rechercher la présence ou l'absence d'endométriose vaginale. Le clinicien prend soin de rechercher l'absence de nodules douloureux le long des ligaments utérosacrés, une éventuelle fixation utérine (l'utérus peut manquer de mobilité à cause d'adhérences et de tissu cicatriciel) ou annexielle, une masse annexielle, une atteinte de la cloison recto-vaginale, la palpation d'un nodule sur une cicatrice ^[148,149]. Dans de rares cas, des implants d'endométriose peuvent être visibles dans le vagin ou le col de l'utérus ^[149].

La valeur de l'examen gynécologique orienté varie selon le type d'endométriose. Elle est augmentée en période de règles. Un résultat normal n'exclut cependant pas l'endométriose ^[46] (l'examen clinique n'est pas des plus fiables, il est considéré normal dans 60% des cas d'endométriose ^[148]). Les patientes évaluées comme étant à risques devront bénéficier d'un bilan d'imagerie réalisé idéalement par des praticiens spécialisés ^[46].

2. Imagerie médicale

L'imagerie médicale est le pivot central pour le diagnostic de l'endométriose. Elle permet l'identification formelle d'une cartographie lésionnelle précise ^[146,148].

Selon les RPC ^[46], les examens de première intention recommandés sont l'échographie pelvienne endovaginale (EEV) suivie de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ^[46]. Il faut néanmoins que ces examens soient réalisés et interprétés par des radiologues, échographistes ou médecins spécialisés experts des techniques comme de l'endométriose (très rares) ^[2].

2.1 Echographie pelvienne par voie endovaginale (EEV)

L'échographie endovaginale s'effectue à l'aide d'une sonde à ultrasons introduite dans le vagin. Les ultrasons émis permettent de visualiser l'ensemble des organes du petit bassin et particulièrement l'évaluation de l'utérus, des ovaires et de l'endométriose recto-utérine (recommandation de l'American Institute for Ultrasound in Medicine).

La mobilité des organes (glissement de l'utérus par rapport au rectum/sigmoïde, mais aussi par rapport à la vessie et aux ovaires) peut être testée ^[148] : un glissement négatif témoigne de la présence d'adhérence en faveur d'un diagnostic d'endométriose.

2.1.1 Points forts, caractéristiques

Selon la HAS et le CNGOF, l'échographie endovaginale est une technique performante facilement réalisée par un échographiste non expert de l'endométriose pour affirmer ou infirmer le diagnostic d'endométriose ayant un aspect typique [46].

Validée sur le plan scientifique par de nombreuses études [150], il s'agit du premier examen d'imagerie à effectuer en extension de l'examen physique. Cette technique d'imagerie dynamique (grâce aux mouvements dans les plans de l'espace) et palpatoire [6] est très précise. Elle permet de déceler des anomalies au millimètre près.

L'échographie pelvienne endovaginale permet de réaliser une cartographie complète de l'endométriose du petit bassin [46]. Il s'agit de l'examen de référence pour la détection de l'endométriose (93 % de sensibilité et 95 % de spécificité) [146]. Lorsque l'examen est effectué avec méthodologie et expertise, sa capacité de détection est supérieure à celle de l'IRM.

Elle peut être complétée par des examens de deuxième intention (IRM) [148] pour préciser le bilan diagnostique et de troisième intention (voir III.2.3) en préopératoire.

Au-delà de sa précision diagnostique, l'échographie pelvienne endovaginale fournit un résultat rapide, et est plus accessible (pratiquée au cabinet de gynécologie, non invasive) que l'IRM ou la laparoscopie.

2.1.2 Limites

Les adhérences peuvent masquer des lésions plus éloignées de la sonde à ultrasons : l'anatomie peut être déformée rendant difficile la compréhension et la cartographie des anomalies [26].

L'échographie endovaginale est une technique dont les performances dépendent fortement d'échographistes experts, qui sont pour l'instant peu nombreux et géographiquement limités [26,146,148]. D'autre part, les performances de l'échographie pelvienne dans le diagnostic de l'endométriose profonde augmentent avec l'expérience de l'opérateur [46], est encore déclarée normale dans la majorité des cas d'endométriose par non-formation des praticiens [26].

Elle ne peut être pratiquée sur une patiente vierge. Elle peut également s'avérer être trop douloureuse. Dans ces cas, les patientes se verront présenter une IRM en première intention [46].

2.2 IRM pelvienne

L'IRM pelvienne est indiquée en cas d'EEV négative dans un centre non référent ou en deuxième intention d'un cas complexe, en complément d'une EEV réalisée par un spécialiste si discordances symptomatologiques [17,46,148]. Elle est également prescrite pour évaluer l'extension de l'endométriose dans le cadre d'un bilan préopératoire ou pour une prise en charge spécialisée [17].

2.2.1 Points forts, caractéristiques

Selon la HAS et le CNGOF, l'échographie pelvienne et l'IRM pelvienne ont des performances similaires pour le diagnostic d'une endométriose ovarienne typique ^[46]

L'IRM a une sensibilité de 91% et une spécificité de 96% ^[1]. Comme l'EEV, elle permet de réaliser une cartographie des atteintes (sous-péritonéale profonde et annexielles) ^[17]. Elle est utile au diagnostic et pour l'estimation de la profondeur des lésions profondément infiltrantes.

L'EEV et l'IRM pelvienne ont une précision diagnostique similaire pour le diagnostic de l'endométriose. L'IRM permet notamment de visualiser les lésions extra pelviennes qui ne sont pas visibles par échographie. Ces deux techniques d'imagerie apportent des informations différentes et sont complémentaires ^[46,145].

Il s'agit de l'examen de première intention en cas de virginité ^[17]. Indolore, elle peut être réalisée chez une personne susceptible de ne pas supporter une EEV. L'analyse des images obtenues peut être réalisée ultérieurement par des radiologues experts.

2.2.2 Limites

Le taux d'échec à l'IRM est de 20% ^[26] et ce, même dans les meilleures mains car l'aspect macro et micro du tissu colonisé n'est pas toujours typique ^[150]. D'autre part, les lésions superficielles du péritoine ne peuvent généralement pas être détectées. Il s'agit d'un examen statique qui ne permet pas d'évaluer la présence d'adhérences (mobilité des organes pelviens), que peut faire l'échographie.

Couramment sous-interprétée ^[16], une imagerie négative n'exclut pas l'endométriose, en particulier la maladie péritonéale superficielle.

Contre-indiquée en cas de grossesse, elle est aussi plus coûteuse et moins accessible que l'EEV.

2.3 Examens complémentaires, imagerie de 3^{ème} intention

Il s'agit de techniques à visée préopératoire.

2.3.1 Coloscanner (scanner abdomino-pelvien)

Grâce aux rayons X, cette technique permet la visualisation des segments et parois de l'intestin. Il est uniquement effectué en cas d'atteintes endométriosiques du rectum ou colon sigmoïde ^[26] suspectées lors d'une EEV ou d'une IRM. Ses contraintes et limites (préparation, injection d'iode par voie intraveineuse, performances inférieures aux autres techniques d'imagerie pour la cartographie lésionnelle) ^[46,148] limite sa prescription au préopératoire uniquement ^[46,148].

2.3.2 Uroscanner

Il s'agit d'un scanner avec injection d'iode permettant d'évaluer de façon plus précise une potentielle atteinte des voies urinaires par suite d'une EEV ou d'une IRM.

2.3.3 Hystérosalpingographie

Cette technique radiologique permet de visualiser les trompes de Fallopes afin d'en vérifier la perméabilité grâce à l'injection d'un produit de contraste iodé par une canule dans le col de l'utérus. Cet examen n'est prescrit que dans le cadre d'un bilan d'infertilité [26].

2.3.4 Echo-endoscopie rectale (EER)

Il s'agit de la même technique que l'EEV (endoscope couplé à une sonde d'échographie), appliquée par voie rectale. Elle peut être utilisée dans le cadre d'un bilan préopératoire, lorsque l'IRM et l'EEV donnent des arguments en faveur d'une l'endométriose digestive.

Les atteintes digestives de l'endométriose étant à 90% recto sigmoïdienne, cela confère à l'EER son intérêt dans la pathologie [26,148].

2.3.5 Entéro-IRM

L'entéro-IRM est prescrit et effectué en préopératoire, en cas de suspicion d'atteinte digestive dans la région recto-sigmoïdienne [46].

L'EEV est l'examen de première intention pour le diagnostic de l'endométriose pelvienne. L'IRM peut être prescrite en cas d'EEV non réalisable (en première intention si virginité) ou négative au sein d'un centre non référent (discordance entre l'anatomie et la symptomatologie), pour compléter ou affiner un diagnostic ou en cas d'endométriose extra-pelvienne.

Les examens de troisième intention sont généralement prescrits dans le cadre d'un bilan préopératoire (Figures 28 et 29)

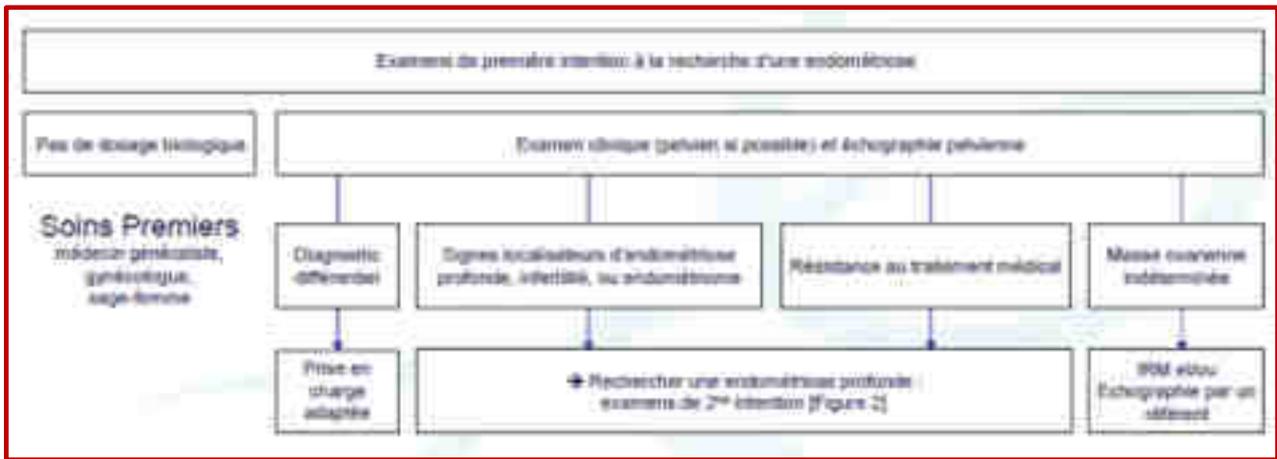


Figure 27 - Examens de première intention à la recherche d'une endométriose selon RPC (HAS, CNGOF) [46]



Figure 28 - Examens de seconde et troisième intention pour la recherche d'une endométriose selon RPC (HAS, CNGOF) [46]

Alors que la puissance de l'EEV et de l'IRM est satisfaisante pour les endométriomes et l'endométriose profonde, elle ne l'est pas pour le diagnostic de l'endométriose péritonéale où une coelioscopie (laparoscopie) est parfois nécessaire. D'autre part, le diagnostic par imagerie n'apporte qu'un diagnostic suggéré de l'endométriose dont le **diagnostic définitif est toujours histologique** [26,143,146]

Plusieurs techniques d'imagerie susceptibles d'affiner le diagnostic sont en cours d'évaluation à l'exemple de :

- la sonoPODographie (SPG) (échographie transvaginale par perfusion de solution saline guidée par ultrasons) pour le diagnostic de l'endométriose superficielle [270,271].
- la TEP (topographie à émission de positrons) qui permettrait d'apporter de la précision pour cartographier les lésions [260].

3. Laparoscopie (coelioscopie) diagnostique

Le principe central du diagnostic de l'endométriose a traditionnellement été attribué à l'identification de lésions endométriosiques pelviennes par le biais d'une intervention chirurgicale. Dès les années 1960, la coelioscopie est devenue la technique de choix pour le diagnostic de l'endométriose [146].

La laparoscopie diagnostique est une technique chirurgicale qui permet la recherche d'endométriose à l'intérieur de l'abdomen par l'intermédiaire de petites incisions de la cavité abdominale et d'une mini-caméra [151]. Cette technique occupe la position de référence [151] à laquelle la puissance des méthodes diagnostiques moins invasives (disponibles ou à l'étude) sont comparées et évaluées.

L'imagerie diagnostique non invasive a ensuite fait preuve de son efficacité [46,142]. Elle remplace désormais la coelioscopie qui n'est plus pratiquée et recommandée à des fins de diagnostic, mais uniquement dans un cadre et stratégie thérapeutique [26,46].

3.1 Points forts, caractéristiques

L'IRM et l'échographie pelvienne ne permettent pas un diagnostic satisfaisant des lésions d'endométriose superficielle : la coelioscopie diagnostique trouve sa place en cas de suspicion clinique d'endométriose sans que les examens d'imagerie n'en aient apporté la preuve [46]

La laparoscopie permet la visualisation macroscopique et l'établissement d'un bilan lésionnel associé à une analyse histologique (biopsie) des lésions [146] qui plus est, est l'unique diagnostic de certitude à ce jour (voir III.4).

Elle permet notamment de détecter :

- les lésions dites « superficielles » du péritoine [26] dont les résultats d'imagerie sont bien souvent faussement négatifs [146] par EEV ou IRM ;
- les adhérences entre les organes du pelvis [26] ;
- la présence de kystes endométriosiques volumineux [26]

Les RPC la recommandent dans le cadre d'une stratégie de prise en charge des douleurs ou de l'infertilité dans le but de corrélérer les symptômes avec la pathologie pour orienter la prise en charge thérapeutique [46].

3.2 Limites

Il s'agit d'une technique invasive. L'ablation de certaines lésions rencontrées nécessite un consentement de la patiente [146]. Si le bilan établi au cours du diagnostic coelioscopique implique la programmation d'une chirurgie ablative, cette procédure se déroulera en deux étapes, multipliant par deux les risques liés à la chirurgie [146]. D'autre part, la coelioscopie ne permet pas toujours de visualiser l'endométriiose profonde [26] car seule la partie immergée des organes est visible. Les adhérences organiques peuvent notamment entraîner un résultat faussement négatif.

Les résultats d'une étude avancent que seul le tiers des femmes subissant une laparoscopie recevrnt un diagnostic d'endométriiose. De nombreuses femmes exemptes de maladie sont donc inutilement exposées à un risque chirurgical et restent sans diagnostic [147].

Au regard de la grande hétérogénéité lésionnelle (lésions atypiques, hétérogènes voir I.1) la fiabilité de la laparoscopie diagnostique dépend grandement de l'expertise du chirurgien dont le diagnostic visuel direct présente une faible spécificité [146]. La confirmation histologique est toujours nécessaire pour vérifier un diagnostic visuel d'endométriiose.

Sa sensibilité et sa spécificité par rapport à la norme de référence de l'histologie (respectivement 94 % et 79 %) [142] l'implique cependant toujours dans certains cas particuliers tels que la suspicion clinique d'endométriiose avec examens négatifs, une stratégie de prise en charge de la douleur et de l'infertilité ou un diagnostic différentiel de cas complexes [6].

La laparoscopie (diagnostic) et la biopsie associée ont longtemps occupé le statut de premier volet pour un accès au traitement. Le caractère chirurgical, le temps d'attente impliqué et l'évolution d'autres méthodes de diagnostic fiables non invasives ont aujourd'hui détrôné la coelioscopie [26].

Les recommandations ont évolué : lorsque l'imagerie objective une endométriiose sur des éléments caractéristiques et spécifiques (kyste et/ou lésions profondes), il n'y a pas lieu de réaliser une coelioscopie dans le seul but de confirmer le diagnostic [46,182]. Les recommandations de prise en charge clinique de l'endométriiose [46,182] ne considèrent plus la confirmation histologique comme unique outil diagnostique [46]. Le traitement médical peut être prescrit « empiriquement » (sans diagnostic de certitude) aux patientes présentant des symptômes caractéristiques de l'endométriiose (sauf en cas de souhait de grossesse) [6].

4. Histopathologie : diagnostic de certitude

L'évaluation histologique des échantillons prélevés recherche la présence de glandes endométriosiques et/ou stroma endométrial. Une découverte positive permet un diagnostic de certitude de l'endométriose.

L'étude histologique des tissus permet aux chirurgiens et biologistes de confirmer ou d'infirmer un diagnostic effectué en imagerie. L'étude des tissus permet également de diagnostiquer l'endométriose non visible macroscopiquement.

Les résultats d'une étude avancent que seuls 50% des échantillons de biopsie laparoscopique d'endométriose ont reçu un diagnostic microscopique définitif d'endométriose [13].

Au vu de l'hétérogénéité et du manque de typicité des lésions observées en chirurgie comme en imagerie, la coelioscopie avec examen histologique des lésions reste l'unique diagnostic de certitude.

Un diagnostic non invasif (imagerie, biomarqueurs) présente moins de contraintes (accès, facilité, rapidité, sécurité) qu'une intervention chirurgicale. L'imagerie diagnostique permet cependant de constater l'étendue de l'endométriose et/ou de constater la réponse des lésions au traitement [27]. Cependant, les performances des techniques d'exploration d'imagerie dépendent avant tout du niveau d'expertise des opérateurs (radiologues, échographistes, médecins, gynécologue, sage-femme). La méthodologie pratiquée et l'interprétation des résultats impactent largement la précision de l'examen et donc la trajectoire de prise en charge des patientes.

5. Systèmes de classification de l'endométriose

Après avoir finalisé le bilan lésionnel, afin d'évaluer la gravité et l'étendue de la maladie (stadification), le corps médical peut s'appuyer sur des outils de classification de l'endométriose.

Aucun système de classification unique ne permet de prédire la douleur et l'infertilité tout en reflétant l'ensemble des caractéristiques anatomiques impactées par la cartographie lésionnelle. Dans l'attente de l'élaboration de meilleurs outils et de systèmes de classification de sa gravité, la société mondiale de l'endométriose (WES) souligne l'importance de jongler entre 3 systèmes essentiels constituant la « boîte à outils » de classification de l'endométriose (figure 30). Ils permettent d'évaluer l'étendue de l'atteinte en prenant en compte les 3 phénotypes de la maladie [78].



Figure 29 - Systèmes de classification de l'endométriose [2,159,160]

Le système de classification révisé de l'American Society for Reproductive Medicine (rASRM, 2017) mondialement reconnu, est le système de référence le plus couramment employé pour la stadification de l'endométriose [1,2,29,158]. Il permet une stadification de l'endométriose en 4 catégories reflétant la gravité de l'atteinte (figures 30,31).

Stades	Classification	Description simplifiée ^[27]
I	Superficielle	Endométriose légèrement superficielle.
II	Mildes	Plus de foyers, un peu plus profonds.
III	Moderée	De nombreux foyers profonds, présence de gros endométrioses ou de nodules dans ovaires, quelques adhérences fines.
IV	Grave	De nombreux foyers profonds, de gros endométrioses ou nodules dans ovaires, de nombreuses adhérences épaisses, parfois avec le rectum allant jusqu'à la cystite ou obstruction de l'utérus.

Figure 30- Évaluation de la gravité de l'endométriose pelvienne selon classification de l'ASRM (simplifiée selon [27])

Son champ d'application ne prend cependant pas en compte l'endométriose profonde, l'endométriose extra-pelvienne, ni la symptomatologie de la patiente [24,27].

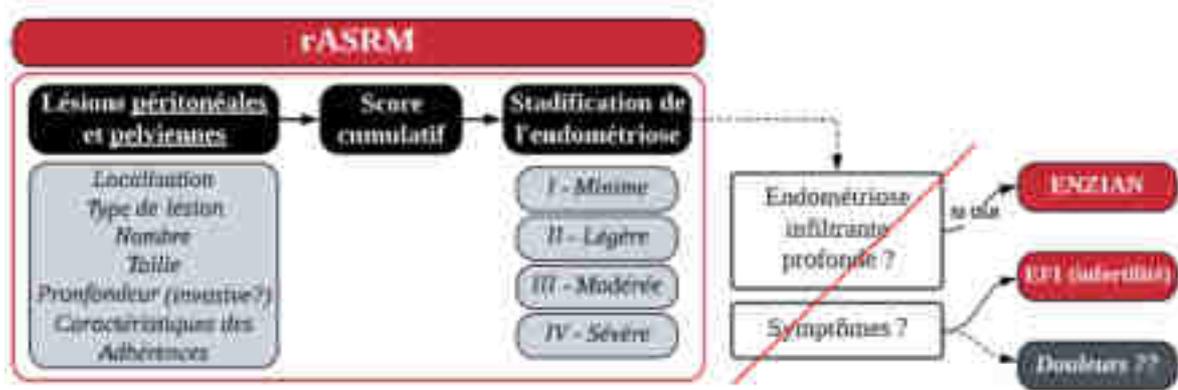


Figure 31 – Complémentarité des systèmes de classification permettant d'évaluer la gravité de l'endométriose

En cas d'endométriose profonde, il est essentiel de l'utiliser conjointement au système de classification « ENZIAN » (2012) qui est complémentaire [2,158,160] (figure 31). L'index de fécondité de l'endométriose (EFI) est à consulter dans l'objectif de prédire la fertilité des patientes ayant subi une intervention chirurgicale pour l'endométriose [159].

Selon les fondements de la classification rASRM [158] il est donc possible qu'une endométriose asymptomatique soit évaluée comme « sévère » de stade IV. Cette classification n'associe pas la gravité des symptômes éprouvés dans l'évaluation du stade de la maladie.

Selon la rASRM, certaines femmes asymptomatiques ont une endométriose sévère alors qu'une forme minimale peut être associée à des douleurs invalidantes (manque de pertinence).

L'élaboration d'un outil unique tenant compte des manifestations de la maladie dans sa stadification permettrait une évaluation pertinente de la gravité de la maladie pour ainsi normaliser les stratégies de traitement et de prise en charge.

L'utilisation des classifications lésionnelles est cependant encouragée par la HAS et le CNGOF afin de décrire l'étendue de l'endométriose et faciliter les échanges interprofessionnels [46].

6. Vers un diagnostic de certitude non invasif

L'absence d'une méthode de diagnostic définitif non invasive crée des biais diagnostiques notables entre les patientes qui ont et celles qui n'ont pas accès à des examens de diagnostic qualitatifs (imagerie, experts...). D'autre part, malgré l'accès aux examens, l'exactitude des résultats est opérateur-dépendant et les experts de la maladie et de l'imagerie médicale sont peu nombreux.

La détection précoce de la maladie occupe une place principale dans la stratégie nationale de lutte contre l'endométriose [6,21,22]. L'objectif à terme est d'éliminer le délai diagnostique [61].

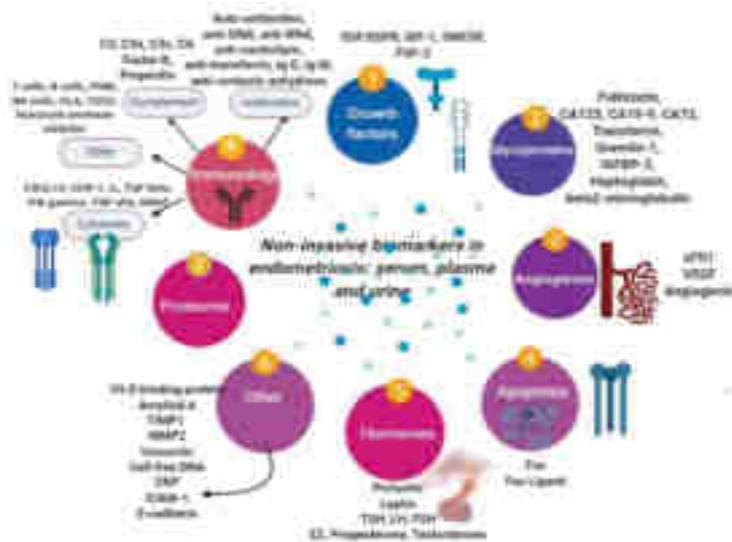
6.1 Biomarqueurs de détection précoce de l'endométriose

La découverte d'une biomolécule spécifique ou d'une association de biomarqueurs de l'endométriose quantifiable(s) dans un prélèvement de sérum, plasma, salive ou d'urine est un champ de recherche en plein essor. Cela permettrait l'obtention d'un diagnostic spécifique de certitude qui contournerait les techniques histopathologiques invasives ainsi que les faux négatifs liés à l'imagerie diagnostique, réduisant les délais de diagnostic à néant (et potentiellement améliorant la qualité de vie des patientes tout en réduisant les coûts associés à la maladie).

Cependant, la découverte d'un test de diagnostic fiable n'est pas destinée à remplacer le diagnostic par imagerie médicale qui restera indispensable pour la cartographie, description et la classification des lésions.

La recherche de biomarqueurs fait l'objet de nombreuses investigations au bénéfice d'une potentielle amélioration de la prise en charge de la maladie associant dépistage, diagnostic précoce, mise en place et suivi de la réponse au traitement. Elle porte sur les glycoprotéines, les facteurs de croissance, les miARN, les ARNc (longs non-codants), les protéines relatives au mécanisme d'angiogenèse ainsi qu'aux altérations immunologiques... (figure 32).

La protéomique, la génomique et les micro-réseaux d'ARN (miARN) semblent également présenter de potentielles perspectives d'avenir pour la détection précoce de l'endométriose [15,29,78,111].



La capacité prédictive de biomarqueurs uniques n'a pas encore approché la sensibilité et la spécificité de la coelioscopie diagnostique [78,111]. Dans l'attente d'un biomarqueur ou d'une association de biomarqueurs fiables, le diagnostic définitif de l'endométriose reste histologique [46,78,148].

Figure 32 – Potentiels biomarqueurs de l'endométriose faisant l'objet de recherches selon la WES [78,111]

La découverte de biomarqueurs sensibles et spécifiques de la maladie participera à la découverte de différents phénotypes de l'endométriose ainsi qu'à l'élaboration de thérapies ciblées [7]

Ils se sont ensuite servis de l'intelligence artificielle (par l'intermédiaire d'un algorithme mathématique) pour détecter les microARN salivaires de l'endométriose et parvenir à établir une signature salivaire spécifique de la maladie (109 miARN) [161,163]. Suite à cette découverte, la start-up française ZIWIG, a élaboré Endotest®, un test de diagnostic *in vitro* permettant un auto-prélèvement salivaire à envoyer au laboratoire pour analyse et obtention des résultats (diagnostique) dans un délai d'une semaine [161], un réel « saut quantique dans le diagnostic de l'endométriose » [161] en comparaison aux délais diagnostique actuels.

L'étude sur laquelle celui-ci se fonde, stipule qu'il permettrait un diagnostic fiable de l'endométriose à près de 100%, une performance supérieure à celle de tous les outils de diagnostic actuellement disponibles (sensibilité de 97%, spécificité de 100%, précision diagnostique (AUC) de 98%) [161,163]. Il permettrait notamment de détecter l'ensemble des phénotypes d'endométriose



Figure 33 - Endotest ZIWIG

permettant un diagnostic précoce au moyen d'un outil non invasif et facilement accessible (pour rappel, les examens d'imagerie médicale présentent une performance insuffisante pour l'endométriose péritonéale).

Disponible à la vente en Suisse depuis le 1^{er} juin 2022 (*coût de l'analyse d'un échantillon salivaire au laboratoire s'élève à environ 783 euros remboursé par l'assurance de base de la caisse maladie*), il fait l'objet de demande de remboursement auprès des autorités de santé de différents pays dont la France [161]. Son marquage CE permet un accès au marché dans tous les pays européens où il est pour l'instant mis à disposition hors remboursement pas les assurances maladies obligatoires ou publiques [161].

Exclusivement réservé aux professionnels de santé, Ziwig Endotest® sera uniquement délivré sur prescription et réalisé sous la supervision d'un professionnel de santé. Il est destiné aux patientes âgées de 18 à 43 ans (car non évalué chez les adolescentes) présentant des symptômes évocateurs de l'endométriose :

- « dont les résultats des examens d'imagerie sont normaux ou équivoques, avant un traitement médical empirique
- persistants malgré un traitement médical et lorsque les résultats de l'examen d'imagerie sont normaux ou équivoques » [164].

Complémentaire, l'imagerie médicale reste cependant indispensable pour la description des lésions, cartographie, classification.

En France, l'insertion d'ENDOTEST® dans le parcours de soins et son potentiel remboursement sont en cours d'évaluation ^[161]. Lors de la présentation de la stratégie de lutte nationale contre l'endométriose en février 2022, Olivier Véran soulignait que cette innovation est prometteuse et qu'il est nécessaire et essentiel de conforter les données d'études disponibles sur une cohorte plus importante ^[61] (essais sur un nombre de patientes plus large car pour l'instant n= 200^[163]) pour tendre vers la mise sur le marché de ce dispositif porteur d'espoir ^[61]. Des études de validation multicentrique de la signature de miARN salivaire de l'endométriose sont en cours ^[236].

De nombreux projets de recherches sont centrés sur une possible validation analytique de biomarqueurs sanguins et/ou endométriaux spécifiques pour le diagnostic de l'endométriose, son pronostic et sa probabilité de récurrence (exemple : EndoSearch^[272]). Aucune découverte notable n'a été mise en évidence à ce jour.

IV. Prise en charge médicamenteuse de l'endométriose symptomatique en France : place de l'hormonothérapie

On ne connaît pas les causes exactes de l'endométriose [voir III] ce pourquoi il n'existe pas de traitement curatif ni de traitement préventif.

On sait cependant que les lésions d'endométriose saignent dans le corps en parallèle aux menstruations et que chaque cycle menstruel risque d'aggraver la maladie.

Puisqu'il s'agit d'une maladie chronique qui suit la femme tout au long de sa vie (des premières ménarches à la ménopause dans la majorité des cas), il est essentiel de définir une stratégie de gestion des symptômes sur-mesure, ayant une balance bénéfices/risques positive à long terme. Celle-ci prend en compte l'existence (ou l'absence) de signes fonctionnels et douloureux, la présence de lésions d'endométriose potentiellement néfastes ainsi qu'un potentiel projet de grossesse à venir.

À ce jour les options thérapeutiques sont les suivantes :

La mise au repos des lésions par traitement hormonal

L'exérèse des lésions par chirurgie

Le traitement des symptômes persistants

(antidouleurs, médecine complémentaire, traitement de l'infertilité)

*Dans le cadre de la prise en charge conventionnelle de la douleur liée à l'endométriose, deux approches sont disponibles : **médicamenteuse** (première intention : hormonothérapie et/ou emploi d'antidouleurs et thérapies multimodales) [37] et chirurgicale (en seconde intention : en cas d'échecs des traitements médicaux et cas spécifiques).*

L'hormonothérapie occupe une place primordiale dans la gestion des symptômes de l'endométriose. L'ensemble des traitements agissant sur l'aspect endocrinien de la maladie (désordres hormonaux) sont à prescrire en première intention (selon RPC [46,182]) pour soulager les symptômes, reporter une intervention chirurgicale ou prévenir la récurrence post-chirurgicale [46,175,182]. Ces traitements symptomatiques ont pour objectif principal d'améliorer les symptômes et la qualité de vie des patientes.

Dans cette dernière partie de mémoire sur l'endométriose, je vous présenterai les traitements hormonaux disponibles en France, ainsi que les traitements à l'étude (essais cliniques) et perspectives d'avenir.

Une prise en charge est recommandée lorsque l'endométriiose a un retentissement fonctionnel sur la patiente ou lorsqu'elle impacte le bon fonctionnement d'un organe [46]. En l'absence de souhait de procréation, l'axe thérapeutique premier repose principalement sur l'emploi de traitements médicamenteux hormonaux et antihormonaux, dans l'objectif de supprimer la cyclicité hormonale naturelle à l'origine des règles [4]. Les deux approches utilisées sont :

- L'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien (HHO)
- L'entraînement d'une pseudo-déцидualisation de l'endomètre avec aménorrhée [4,46,175,181]

Les études évaluant les molécules et voies d'administration disponibles sont hétérogènes et peu nombreuses [26,37,46,181,182]. La prescription de traitements médicamenteux repose principalement sur les recommandations nationale (HAS, CNOF, 2017) et internationale (ESHRE, 2022) [46,182,183] de prise en charge de l'endométriiose et de la contraception.

Celles-ci s'appuient sur trois niveaux de preuves (Grade A, B, C) ou, en l'absence de données robustes, sur accord d'experts (figure 34).

Grade des recommandations	
A	<p style="text-align: center;">Preuve scientifique établie</p> <p>Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées.</p>
B	<p style="text-align: center;">Présomption scientifique</p> <p>Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.</p>
C	<p style="text-align: center;">Faible niveau de preuve</p> <p>Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).</p>
AE	<p style="text-align: center;">Accord d'experts</p> <p>En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.</p>

Figure 34 – Hormonothérapie de l'endométriiose recommandée selon niveaux de preuves, RPC endométriiose (HAS, CNGOF 2017) [46,182]

1. Traitement hormonal

Les médicaments les plus prescrits pour soulager les symptômes de l'endométriiose agissent sur l'aspect pathogénique endocrine [46,175,182].

1.1 Contraception oestrogestative (COP)

En raison de sa bonne tolérance (efficacité et sécurité évaluées depuis de nombreuses années dans le cadre de prescriptions de contraception)^[183], de sa facilité d'administration et son faible coût^[26,37,182], la COP (voie orale, intra-utérine, transdermique) est fortement recommandée en tant que traitement hormonal de première intention pour la prise en charge de l'endométriose symptomatique des femmes sans projet de grossesse en cours (RPC : HAS, CNGOF, ESHRE)^[46,182] (figure 35).

CLASSE	SCHEMA D'ADMINISTRATION	VOIE(S) D'ADMINISTRATION
OESTRO-PROGESTATIFS (combinés)	CYCLIQUE EN CONTINUE	ORALE, VAGINALE, TRANSDERMIQUE
Mécanismes d'action	Facteurs limitants	Résultats et bénéfices
<ul style="list-style-type: none"> Inhibition de la fonction ovarienne (effet certain uniquement sur la maturation des ovocytes et sur la production d'oestrogènes) [22, 184, 185, 186] Effet mineur sur l'absorption intestinale de l'œstrogène Effet mineur sur l'absorption intestinale de la progestative Effet mineur sur la production de l'œstrogène par le foie Effet mineur sur la production de l'œstrogène par le foie Effet mineur sur la production de l'œstrogène par le foie Effet mineur sur la production de l'œstrogène par le foie Effet mineur sur la production de l'œstrogène par le foie 	<ul style="list-style-type: none"> Phase transitoire Autres Effets indésirables 	<ul style="list-style-type: none"> Réduction de la douleur : baisse de l'FSH de 20 à 30% sur 12 semaines [184, 185, 186] Diminution des dyspareunies et des dysménorrhées Diminution du volume des kystes endométriaux Diminution du volume des kystes endométriaux Diminution du volume des kystes endométriaux

Figure 35 - Contraception oestrogestative (COP) : mécanismes, résultats et bénéfices, facteurs limitants

La COP est couramment utilisée en tant que traitement empirique chez des femmes potentiellement atteintes d'endométriose sans diagnostic de certitude^[193] depuis de nombreuses années. L'évaluation de son efficacité n'a cependant fait l'objet que de très peu d'études, à ce jour il n'existe pas de preuves de haut niveau permettant de confirmer leur efficacité^[46,182].

Trois revues systématiques^[182,185-187] ont permis d'attester de façon statistiquement significative que la prise d'une COP permet une réduction cliniquement importante de la douleur liée à l'endométriose (traduite par l'augmentation de la qualité de vie des patientes dans la majorité des études)^[185,187,188].

Des études à haut risque de biais ont également conclu que la COP était associée à des améliorations de la dysménorrhée, dyspareunie et dyschésie, cependant les résultats ont été jugés insuffisants pour être généralisés^[186].

Bien que des recherches supplémentaires soient nécessaires pour évaluer pleinement le rôle des COP dans la prise en charge des symptômes douloureux associés à l'endométriose, la pratique clinique a permis d'observer une disparition et/ou atténuation de la dysménorrhée consécutive à l'aménorrhée induite par la prise de COP en continue^[37,46,175]. Les ESHRE suggèrent que la prise en continue pourrait

Il est cependant indispensable de trouver la combinaison adaptée à chaque patiente, impliquant parfois plusieurs essais de molécules/voies d'administration avant d'obtenir un soulagement exempt d'effets indésirables [4,195,196], qui n'est cependant pas assuré [196].

Résultats d'une étude internationale concernant l'association des COC pour traiter l'endométriose (AMM)

- 79 % des femmes se souviennent de plusieurs COC
- 40 % se souviennent de prendre entre 7 et 10 COC différents

1.2 Progestatifs

Chaque progestatif a des paramètres pharmacocinétiques et une affinité pharmacodynamique propre pour les récepteurs de la progestérone, mais aussi pour d'autres récepteurs tels que les récepteurs aux œstrogènes, androgènes et glucocorticoïdes [198]. D'autre part, la diversité des formulations et voies d'administration (orale, intra-musculaire, sous cutanée, intra-utérine) disponibles influence l'effet thérapeutique et les potentiels effets indésirables associés à la molécule administrée [37,175,197] (figure 37 et 38).

CLASSE	SCHEMA D'ADMINISTRATION	VOIE(S) D'ADMINISTRATION
PROGESTATIFS	PRISE CONTINUE	ORALE, IM, SC, IM, IMPLANT
Mécanisme d'action	Facteurs limitants (généraux)	
<ul style="list-style-type: none"> • Diminution sécrétion PNH LH • Anovulation • Hypoœstrogénie, pseudo-désérialisation de l'endomètre et hypertrophie • [37,175,197,198] • Hypoandrogénie ou contre-indication • Inhibition rétrograde rétrograde • Soutien rétrograde des cellules atypiques endométriales • Réduction de stress oxydatif • Inhibition de l'angiogénèse, diminution de l'expression des métalloprotéinases matricielles (MMPs) 	<ul style="list-style-type: none"> Contre-indications 	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles de la coagulation sanguine (thrombose, phlébite) • Allergie médicamenteuse • Cancer gynécologique (sauf adénocarcinome) • Grossesse et allaitement (hors microprogestatifs)
	<ul style="list-style-type: none"> Effets secondaires 	<ul style="list-style-type: none"> • Effets secondaires fréquents : gain de poids, baisse de la libido, maux de tête, sécheresse cutanée et vaginale, troubles de l'humeur, dépression, douleurs lombaires, migraines, nausées, diarrhées, constipation (COC)

Figure 37 - Mécanisme d'action, effets indésirables et contre-indications des progestatifs

Les RPC nationales et internationales [46,182] recommandent le système intra-utérin au lévonorgestrel à 52 mg en première intention (Grade B) (il n'y a pas d'études pour les deux autres dosages commercialisés). La contraception microprogestative au désogestrel, l'implant à l'étonogestrel et le dienogest sont recommandés en seconde intention (figure 38, Grade C) [46,182].

Hormis le dienogest, aucun des traitements progestatifs préconisés en première ou seconde intention ne sont agréés pour l'endométriose (AMM). Les macroprogestatifs ayant une AMM pour l'endométriose (médrogestone, acétate de chlormadinone, nomégestrol, dydrogestérone) n'ont pas fait

La majorité des études récentes portent sur le diénoGEST. Les résultats obtenus lui sont favorables et tendent à lui accorder une place prioritaire dans le traitement de l'endométriose [78].

Le diénoGEST est dépourvu d'effets androgéniques et provoque une inhibition modérée de la sécrétion de gonadotrophines, conduisant à une réduction modeste de la production endogène d'estradiol. Il induit ainsi un environnement endocrinien local hypoestrogénique provoquant une décidualisation du tissu endométrial suivie d'une atrophie de l'endomètre.

D'autre part, il est également antiprolifératif, anti-inflammatoire et de plus des effets anti-angiogéniques ont été observés [78].

Une légère diminution de la densité minérale osseuse (DMO) a été constatée après une utilisation de 52 semaines. Celle-ci s'est partiellement rétablie à l'arrêt du traitement. Il ne serait pas nécessaire de se supplémenter pour pallier cette DMO et aucune donnée n'est en faveur d'un risque accru de fracture. De nombreuses études ont récemment démontré qu'il peut être prescrit à long terme (>15 mois) pour la gestion de l'endométriose et qu'il serait une alternative ou un complément efficace à la chirurgie, avec de nombreux avantages par rapport aux COP pour le traitement de l'endométriose [210].

D'autres études restent cependant nécessaires [210].

La contraception hormonale présente de nombreuses contre-indications et n'est pas adaptée à tous les profils. Les facteurs limitants comprennent l'administration à long terme, le risque de thromboembolie, les taux élevés de récurrence après l'arrêt du traitement et l'altération de la fertilité due à l'action contraceptive [78,224]. D'autre part, COP et progestatifs sont inefficaces chez 33% des femmes atteintes d'endométriose [223]. Une partie des échecs thérapeutiques pourraient s'expliquer par le phénomène de résistance à la progestérone [1, voir II.A.1.b].

Afin de trouver le traitement le plus convenable, il est nécessaire de réaliser des essais sur au moins 3 mois (période d'imprégnation de l'organisme par le traitement hormonal) [4,181]

Les femmes non soulagées ou dont la contraception hormonale n'est pas indiquée pourront se tourner vers un traitement antihormonal.

2. Traitement antihormonal : agonistes de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (GnRHa)

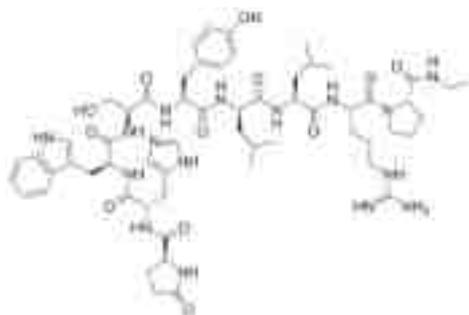


Figure 39 - Structure de la leuproréline

Les agonistes de l'hormone de la libération des gonadotrophines hypophysaires (GnRHa) (goséréline, leuproréline, nafaréline, buséréline et triptoréline) ou analogues de la LHRH sont des peptides antihormonaux dont l'action pharmacodynamique provoque une ménopause artificielle, par désensibilisation des récepteurs à la GnRH [181].

Malgré leurs effets bénéfiques sur la symptomatologie des patientes, leur profil de sécurité est limitant [175,215] (figure 41) ce pourquoi les RPC [46,182] ne les recommandent qu'en seconde intention (Grade C) en cas d'échec de traitement par COP ou progestatifs [46,182]. Leur action est associée à des effets secondaires hypoestrogéniques non négligeables. Ceux-ci, très variables d'une femme à l'autre, sont majoritairement réversibles à l'arrêt du traitement [4].

CLASSE		SCHEMA D'ADMINISTRATION		FORMES D'ADMINISTRATION	
LABO		PRESCRIPTION		(MÉTFORME, MÉTRONIDAZOLE, ...)	
Principe	Posologie recommandée	Mécanisme d'action	Profil de sécurité	Données, résultats d'études et RPC	
Triptoréline (AMNS)	<ul style="list-style-type: none"> • 2,25 mg (sc) = 1 mois • 11,25 mg (sc) = 2 mois (Gonapept) • 3,75 mg (sc) = 3 mois 	<ul style="list-style-type: none"> • Ils se substituent à la gonadolibérine péptidique physiologiquement synthétisée par l'hypophyse (LH01) • Ils se lient et saturent les récepteurs de la GnRH de l'hypophyse engendrant la libération de FSH et LH les premiers jours (effet flare upTM) • Ils y restent fixés 1 à 3 jours, entraînant la libération de GnRH et y a donc plus stimulation de l'hypophyse, sécrétion de LH et FSH et donc un arrêt du processus de folliculogenèse. 	<ul style="list-style-type: none"> • Effets secondaires liés à la GnRH chez les adolescents (avant ménopause) : <ul style="list-style-type: none"> • Fatigue, frissons, érythème, hyperhidrose, chloasma, éruption, séborrhée, acné, rhinite, dépression, insomnie, maux de tête, vertiges, etc. 	<ul style="list-style-type: none"> • Réduction des dyspareunies et de la douleur avec une diminution de l'EMA globale de 1 à 4 points à 6 mois [46,182] (grade B) • Efficace contre Placebo, et aussi efficace que les autres progestatifs sur la douleur [47] • L'association d'une anti-back therapy (COP, tramadol, aragonat, liphosphonates...) permet de réduire la baisse de DMO à 12 mois (Grade B) • Castration d'une anti-back therapy ne réduit pas l'efficacité des GnRH pour la prise en charge des douleurs (Grade A) [48,182] 	
Leuproréline (LHRH)	<ul style="list-style-type: none"> • 2,25 mg (sc) = 1 mois • 11,25 mg (sc) = 2 mois • 3,75 mg (sc) = 3 mois 	<ul style="list-style-type: none"> • Mécanisme d'action similaire à celui de la triptoréline • Ils se substituent à la gonadolibérine péptidique physiologiquement synthétisée par l'hypophyse (LH01) • Ils se lient et saturent les récepteurs de la GnRH de l'hypophyse engendrant la libération de FSH et LH les premiers jours (effet flare upTM) • Ils y restent fixés 1 à 3 jours, entraînant la libération de GnRH et y a donc plus stimulation de l'hypophyse, sécrétion de LH et FSH et donc un arrêt du processus de folliculogenèse. 	<ul style="list-style-type: none"> • Effets secondaires liés à la GnRH chez les adolescents (avant ménopause) : <ul style="list-style-type: none"> • Fatigue, frissons, érythème, hyperhidrose, chloasma, éruption, séborrhée, acné, rhinite, dépression, insomnie, maux de tête, vertiges, etc. 	<ul style="list-style-type: none"> • Réduction des dyspareunies et de la douleur avec une diminution de l'EMA globale de 1 à 4 points à 6 mois [46,182] (grade B) • Efficace contre Placebo, et aussi efficace que les autres progestatifs sur la douleur [47] • L'association d'une anti-back therapy (COP, tramadol, aragonat, liphosphonates...) permet de réduire la baisse de DMO à 12 mois (Grade B) • Castration d'une anti-back therapy ne réduit pas l'efficacité des GnRH pour la prise en charge des douleurs (Grade A) [48,182] 	
Nafaréline (NARH)	<ul style="list-style-type: none"> • 2,25 mg (sc) = 1 mois • 11,25 mg (sc) = 2 mois • 3,75 mg (sc) = 3 mois 	<ul style="list-style-type: none"> • Mécanisme d'action similaire à celui de la triptoréline • Ils se substituent à la gonadolibérine péptidique physiologiquement synthétisée par l'hypophyse (LH01) • Ils se lient et saturent les récepteurs de la GnRH de l'hypophyse engendrant la libération de FSH et LH les premiers jours (effet flare upTM) • Ils y restent fixés 1 à 3 jours, entraînant la libération de GnRH et y a donc plus stimulation de l'hypophyse, sécrétion de LH et FSH et donc un arrêt du processus de folliculogenèse. 	<ul style="list-style-type: none"> • Effets secondaires liés à la GnRH chez les adolescents (avant ménopause) : <ul style="list-style-type: none"> • Fatigue, frissons, érythème, hyperhidrose, chloasma, éruption, séborrhée, acné, rhinite, dépression, insomnie, maux de tête, vertiges, etc. 	<ul style="list-style-type: none"> • Réduction des dyspareunies et de la douleur avec une diminution de l'EMA globale de 1 à 4 points à 6 mois [46,182] (grade B) • Efficace contre Placebo, et aussi efficace que les autres progestatifs sur la douleur [47] • L'association d'une anti-back therapy (COP, tramadol, aragonat, liphosphonates...) permet de réduire la baisse de DMO à 12 mois (Grade B) • Castration d'une anti-back therapy ne réduit pas l'efficacité des GnRH pour la prise en charge des douleurs (Grade A) [48,182] 	

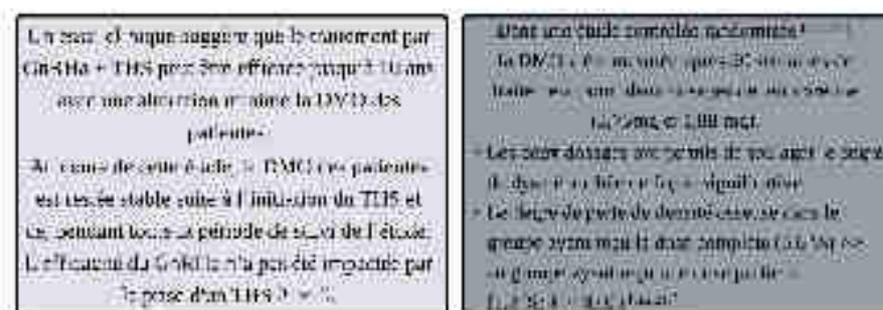
Figure 40 - GnRHa les plus fréquemment prescrits [4], mécanisme d'action, profil de sécurité, résultats d'études et RPC [46,182]

Bien qu'ils soient efficaces sur les symptômes et permettent de réduire la taille des lésions, ils présentent certains inconvénients notables [voir 223,224 pour plus de détails] :

- 1) L'effet flare-up engendre un délai pour obtenir un bénéfice thérapeutique et peut être à l'origine d'une recrudescence des symptômes au cours des premières semaines.
- 2) Les taux d'œstradiol circulants sont inférieurs à 20pg/ml, associés à de nombreux effets secondaires associés à la ménopause (figure 40).
- 3) Nécessité d'associer une thérapie hormonale de substitution (THS) après 6 mois de traitements afin de pallier les conséquences de la suppression d'estrogènes circulants. Le THS comporte un œstrogène afin de limiter la baisse de la DMO et autres effets indésirables liés à l'hypoestrogénie (l'AMM recommande d'y adjoindre un progestatif) [181]. Le THS peut être contre-indiqué chez certaines femmes pour des raisons identiques à la pilule contraceptive [181,183].
- 4) Le délai de réversibilité des effets du traitement n'est pas prédictible. Retrouver une fonction ovarienne normale peut être long et problématique en cas de souhait de procréation ou en cas d'intolérance au médicament.

Non négligeable, la réduction de la densité minérale osseuse (DMO) est un effet indésirable associé au traitement à long terme par agonistes de la GnRH ce pourquoi la prescription est limitée dans la durée pour réduire les risques d'ostéoporose. Les RPC nationales et internationales recommandent de prescrire un THS (Grade B) comportant un œstrogène afin de prévenir la baisse de densité minérale osseuse et les symptômes hypoestrogéniques [46,182]. Elle permet l'emploi des antagonistes de la GnRH (initialement 6 mois) durant un délai plus long (la durée de prescription est limitée à un an dans le cadre de l'AMM) [46,78, 175,181,182,214].

Les preuves sont limitées en ce qui concerne le dosage ou la durée du traitement et aucun agoniste de la GnRH ne peut être recommandé par rapport à un autre pour soulager la douleur liée à l'endométriose [46,182].



La régulation négative à long terme de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien (HHO) par les agonistes de la GnRH semble être sûre et efficace lorsqu'elle est combinée à l'ajout d'un THS [214].
Des essais complémentaires avec un dosage diminué pourraient présenter une solution de traitement optimisée permettant de diminuer les dysménorrhées sans exposer les patientes à un THS.

Leur prescription n'est cependant pas recommandée et nécessite une grande prudence chez l'adolescente dont la densité minérale osseuse (DMO) n'a pas atteint son maximum [4,46,182].

3. Choix du traitement

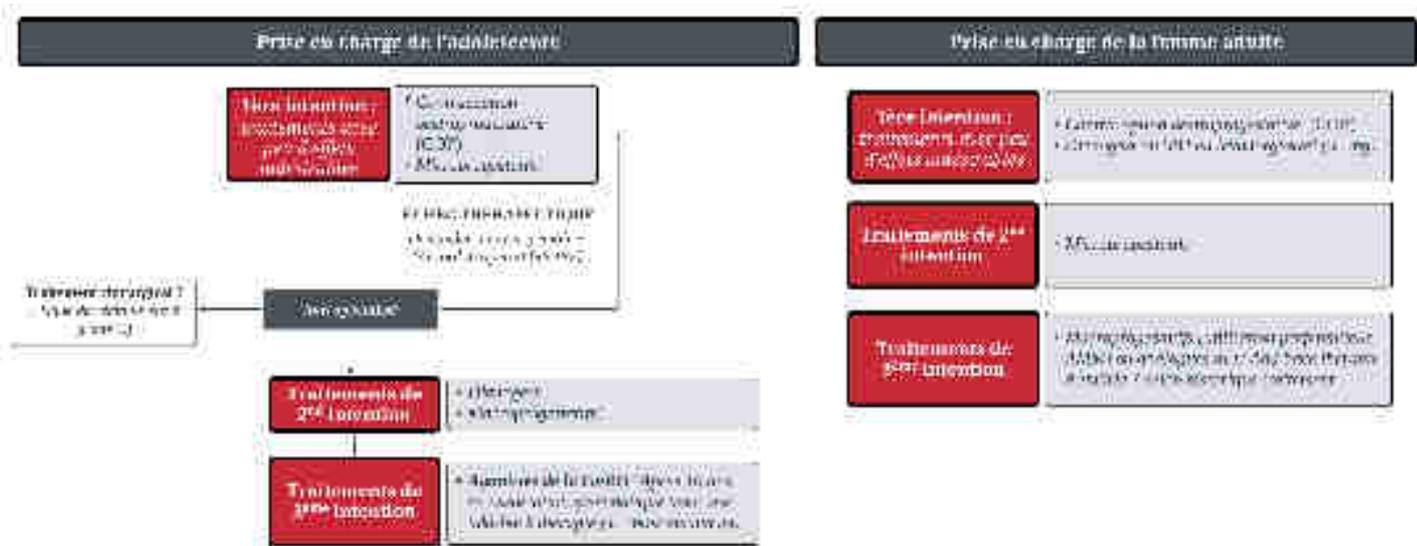
La thérapie médicale hormonale et antihormonale actuelle ne guérit pas définitivement la maladie mais elle est capable de contrôler les symptômes de la douleur afin de prévenir ou différer la chirurgie et de gérer la maladie à long terme.

Avec tous les médicaments qui ciblent les voies hormonales, les symptômes réapparaissent dans les 6 mois à 1 an après arrêt du traitement [27]. L'ampleur de l'effet du traitement serait similaire pour tous les traitements et la pratique clinique en ce qui concerne les médicaments prescrits varie considérablement [29].

Le nombre d'hormonothérapies (traitements hormonaux et antihormonaux) prescrites dans un contexte d'endométriose est vaste, relatant l'absence de traitement parfaitement adapté [78] (voir IV figure 37,39,40). La liste présentée n'est pas exhaustive. Il est donc essentiel de trouver la molécule présentant la bonne balance bénéfice/risque pour chaque patiente : celle qui produira un maximum d'efficacité (attesté par l'absence de saignements) pour un minimum d'effets indésirables.

Pour guider le choix du traitement, il est recommandé de prendre en compte l'âge, les antécédents personnels et familiaux (notamment thromboembolique, facteurs de risque cardiovasculaires), tabagisme, les contre-indications, les effets indésirables potentiels, les traitements antérieurs et l'avis de la patiente (accord d'experts) [46,182] en se référant aux recommandations de la HAS et du CNGOF [46]. Dans la figure 42 sont représentés les deux cas de figure de prise en charge pour une adolescente et une femme adulte souffrant d'endométriose sans infertilité.

Figure 41- Prise en charge de l'endométriose de l'adolescente et de la femme adulte présentant une endométriose sans infertilité [181]



Il faut informer les patientes sur les alternatives thérapeutiques, les bénéfices et les risques attendus de chacun des traitements proposés [185].

L'évaluation de la qualité de vie de la patiente est le meilleur marqueur de l'efficacité du traitement prescrit [26,37], l'objectif étant que la patiente ait un quotidien peu (/non) impacté par la maladie [37]. La stratégie de prise en charge et la prescription doivent être adaptées trois à six mois après le début d'un nouveau traitement en cas d'inefficacité ou d'apparition d'effets indésirables [4,181].

Malheureusement, il est estimé que 10 % [166] des patientes ne seront pas soulagées par une hormonothérapie unique et auront recours à des anti-inflammatoires et à d'autres thérapies de réduction de la douleur [124]. En cas d'infertilité, de souhait de procréation ou de chronicité des symptômes, d'autres traitements médicaux et thérapeutiques peuvent être instaurés (thérapies ciblant la douleur, aide médicale à la procréation, chirurgie...) qui ne sont pas traités au sein de ce mémoire.

Dans un contexte d'endométriose, les traitements médicamenteux non hormonaux de la douleur présentent une efficacité le plus souvent modérée [181,227]

NB : Il n'est pas recommandé de prescrire un traitement hormonal à une patiente asymptomatique pour le traitement de l'endométriose en l'absence de demande de contraception (Grade C). Cependant, la mise en place d'un traitement hormonal semble tout de même indiqué en cas d'endométriose ovarienne asymptomatique, dans un objectif de réduction / gestion de la croissance des endométriomes et préservation de la fonction ovarienne [26,37,177].

4. Nouveaux traitements : essais cliniques et perspectives thérapeutiques

Les thérapies médicales actuelles sont toutes de nature suppressive, arrêtant complètement ou partiellement les cycles menstruels. Ils ne sont indiqués que pour une utilisation à court terme (6 mois à 2 ans) et ne sont pas efficaces chez toutes les patientes.

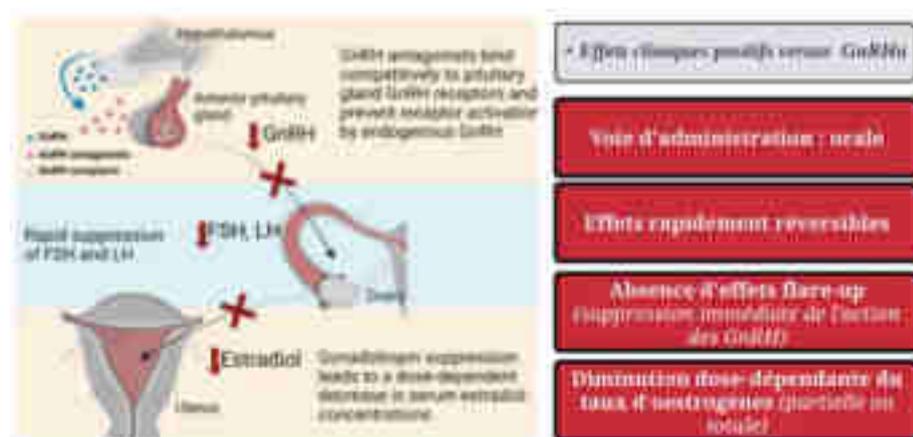
Il est important de se tourner vers de nouvelles cibles thérapeutiques visant les mécanismes connus de la physiopathologie de l'endométriose (origines de la genèse des lésions liée à la présence de ces cellules dans la cavité péritonéale) et non pas de cibler uniquement les lésions bien installées. Dans l'idéal il faudrait éviter l'implantation des lésions, empêcher qu'elles ne prolifèrent et qu'elles ne provoquent une inflammation avec une fibrose secondaire. En ce sens, seront présentés dans ce chapitre les études cliniques en cours et les perspectives thérapeutiques potentielles.

4.1 Essais cliniques en cours (clinicaltrials.gov)

4.1.1 Antagonistes de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH)

Contrairement aux agonistes de la GnRH qui induisent une désensibilisation des récepteurs à la GnRH (voir IV.2.1), les antagonistes non peptidiques de la GnRH entrent en compétition directe avec la GnRH.

Le blocage des récepteurs présents sur la surface membranaire de la glande pituitaire induit une action anti-gonadotrope dénuée d'effet flare-up à l'origine d'une diminution dose-dépendante de la synthèse d'hormone folliculostimulante (FSH) et d'hormone lutéinisante (LH) suivi donc, d'une diminution dose-dépendante du taux d'œstrogènes circulant ^[223] (figure 43).



En comparaison aux agonistes de la GnRH (voir IV.2), les antagonistes non peptidiques pallient certaines caractéristiques limitantes des agonistes de la GnRH tels qu'une administration par voie orale (possible car de nature non peptidique) et donc une facilité d'administration, un effet rapidement réversible (courte demi-vie, permettant la reprise de l'activité ovarienne dans les jours suivant l'arrêt du

traitement) ainsi qu'une diminution dose-dépendante du taux d'œstrogènes limitant les effets indésirables relatifs à la diminution du taux d'œstrogènes^[181,223] (figure 43).

Les lignes directrices et documents de consensus de l'ESHRE recommandent la prescription de cette classe médicamenteuse en tant qu'option de seconde ligne pour la réduction de la douleur associée à l'endométriose (Grade B).

Ils ne sont cependant pas disponibles en France mais tendent à l'être (essais cliniques en cours) [181,237].

Des essais cliniques de phase 3 explorent actuellement des schémas thérapeutiques améliorés (présentant moins d'effets secondaires) autour de la modulation ou la suppression hormonale et notamment, des formulations à base d'antagonistes de la GnRH.

4.1.1.1 Elagolix (Orilissa)[®]

En 2018, la FDA américaine a autorisé la mise sur le marché de l'antagoniste oral non peptidique de la GnRH Elagolix (Orilissa[®], Abbvie, Inc.) (Figures 43,44) indiqué pour la prise en charge des douleurs modérées à sévères associées à l'endométriose pour les deux dosages suivants [225,229,230] :

- 150 mg par jour jusqu'à 2 ans
- 400 mg par jour (200 mg 2x/j) jusqu'à 6 mois

Son efficacité et sa sécurité ont été évaluées par le biais de deux essais cliniques de phase 3 multicentriques en double aveugle, randomisés et contrôlés par placebo portant sur un traitement de 6 mois des deux doses (150 mg et 400 mg par jour) évaluées au sein de deux groupes de femmes souffrant d'endométriose modérée à sévère.

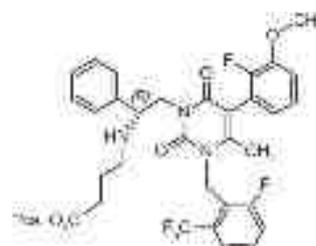


Figure 43 - Structure moléculaire Elagolix



Figure 44 - Résultats des essais cliniques - Elagolix (Orilissa) adapté de [230]

L'efficacité de l'Elagolix versus placebo est significativement démontrée [181,230]. Les deux principaux critères d'évaluation étaient significativement plus élevés chez les femmes ayant reçu la molécule : la réduction de la dysménorrhée et de la douleur pelvienne non menstruelle étaient apparentes après 1 mois et se sont maintenues après 6 mois [237].

Les deux études ont également démontré que l'Elagolix réduisait la douleur lors des rapports sexuels chez les femmes ayant pris la dose de 200 mg 2 fois par jour [229,230].

Cependant plus de 70 % des femmes de chaque groupe d'essai ont signalé au moins un événement indésirable [231]. Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés étaient les bouffées de chaleur, les maux de tête et les nausées. Elagolix est potentiellement également source d'effets indésirables de gravité supérieure, comprenant notamment un risque de diminution de la densité minérale osseuse, une altération de l'humeur, des pensées suicidaires et des atteintes hépatiques ce pourquoi la durée d'utilisation du traitement est limitée et le suivi de l'état psychique comme de la DMO des patientes est essentielle [182,229,230].

CI : Facteurs ou d'autres conditions pouvant causer des problèmes osseux: dépression, des problèmes cognitifs, troubles anxieux; Fonctionnement hépatique déficient, grossesse et allaitement

Une différence significative de fréquence de survenue d'effets indésirables a été constatée entre les femmes recevant la dose la plus élevée d'Elagolix (400 mg par jour) versus celles ayant été traitées par la dose la plus faible (150 mg par jour) et celles recevant le placebo : l'intensité et la fréquence des effets indésirables semblent être dose-dépendante.

D'autre part, il est important de noter que cette molécule n'empêche pas une grossesse. Il est nécessaire d'utiliser un moyen de contraception non hormonale car les COP peuvent rendre le traitement moins efficace.

« Bien qu'il ne s'agisse pas d'un traitement révolutionnaire, le développement d'une nouvelle molécule est une bonne nouvelle qui peut être une option de plus lorsque les autres ne fonctionnent pas »

(Pr Arnaud Fauconnier, gynécologue obstétricien au CHI de Poissy/Saint- Germain-en-Laye)

4.1.1.2 Linzagolix (Yselty)®

Ce second antagoniste non peptidique sélectif des récepteurs de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) dispose d'une AMM européenne (juin 2022) pour le traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer (figure 45) [232].

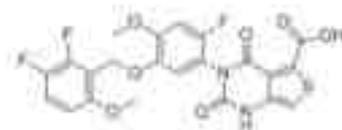


Figure 45 - Structure moléculaire du Linzagolix

Il fait l'objet d'un examen réglementaire aux Etats-Unis pour le traitement de l'endométriose chez les femmes en âge de procréer et il est en phase 3 de développement clinique (EDELWEISS : essai multinational, multicentrique randomisé et contrôlé par placebo) chez des patientes atteintes d'endométriose confirmée chirurgicalement [235].

Les essais cliniques de phase 2B (EDELWEISS 1) ont permis de constater que le Linzagolix présente une faible variabilité pharmacocinétique et pharmacodynamique [223,233] et qu'un dosage de 75 mg par jour maintient le taux d'œstradiol dans une fourchette acceptable comprise entre 20-60 pg/ml (figure 47) permettant :

- De réduire les symptômes de l'endométriose
- De diminuer le risque de survenue d'effets secondaires limitants associés à la diminution du taux d'estrogènes circulant tels que le risque de déminéralisation osseuse (DMO) [223].

Avec le schéma posologique [100-200] mg la baisse de DMO était cliniquement significative ce qui suggère la nécessité d'ajouter une THS de prévention en cas d'emploi de ces dosages [223].

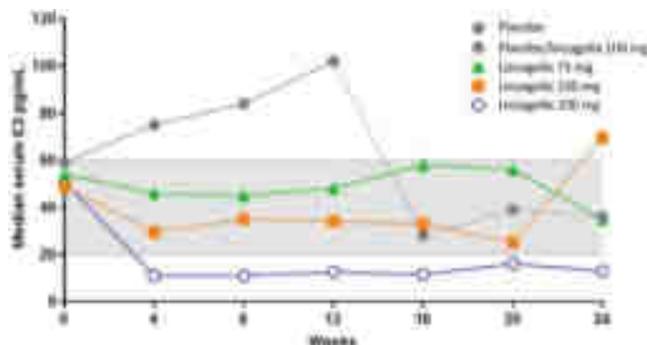


Figure 46 - "Taux d'œstradiol (E2) mesuré jusqu'à la semaine 24 chez les femmes ayant reçu un placebo, 75 mg, 100 mg et 200 mg de linzagolix" [223]

La suppression partielle de l'œstradiol (E2) peut se présenter comme une approche pertinente de la prise en charge de l'endométriose. Le dosage de 75 mg a été évalué comme le plus faible taux permettant de réduire significativement la plupart des symptômes et la perte moyenne de DMO et pourrait de ce fait soulager l'endométriose sans nécessité de lui associer une THS [235]

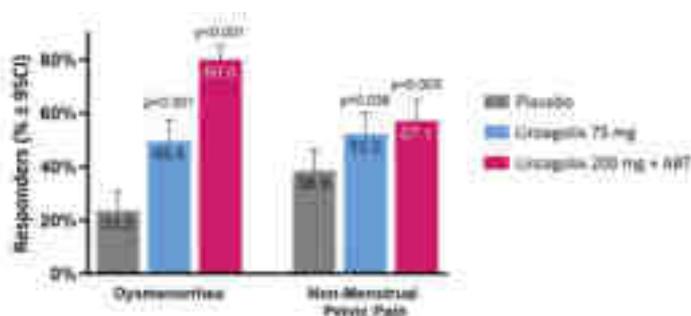


Figure 47 - Taux de réponse (diminution de la dysménorrhée et des douleurs pelviennes non menstruelles après 6 mois de traitement au Linzagolix (EDELWEISS 2 et 3) [223]

Les essais cliniques de phase 3 (EDELWEISS 2 et 3, conduits en double aveugle et contrôlés par placebo) ont évalué l'administration quotidienne de deux dosages de Linzagolix (75 mg et 200 mg associé à une ABT hormonale) chez des femmes souffrantes de douleurs modérées à sévères liées à l'endométriose.

A 6 mois, la dose de linzagolix de 200 mg associée à une ABT hormonale a apporté des résultats significativement positifs par rapport au placebo dans les groupes de femmes ayant suivi le traitement : amélioration de la dysménorrhée, des douleurs pelviennes non menstruelles, de la dyschésie et de la

capacité d'accomplir des tâches quotidiennes. Le protocole de 75 mg a également montré des résultats favorables [223].

La flexibilité de la dose suggère une possibilité d'emploi du Linzagolix avec et sans THS (suppression partielle d'estradiol). Il s'agit d'un atout non négligeable qui pourrait permettre aux femmes présentant des contre-indications aux traitements hormonaux de bénéficier de cette thérapie.

Une extension de l'étude sur l'efficacité et la sécurité du Linzagolix pour le traitement de la douleur associée à l'endométriose (EDELWEISS 3) est en cours avec pour objectif d'évaluer le maintien de l'efficacité du Linzagolix par voie orale jusqu'à 12 mois pour ces deux dosages (EDELWEISS 6). La clinique Pasteur de Toulouse fait partie des nombreux sites mondiaux où l'essai est conduit (Etats-Unis, Ukraine, Espagne, Pologne, Autriche...) [237].

4.1.1.3 Relugolix (Ryeqo, Myfembree)®

Le Relugolix (figure 48) est un autre antagoniste oral non peptidique des récepteurs de la GnRH. La polythérapie composée d'une association de 40 mg de Relugolix, 1 mg d'estradiol et 0,1 mg d'acétate de noréthistérone au sein d'un unique comprimé est approuvée pour le traitement des fibromes utérins dans l'Union Européenne ainsi qu'aux Etats-Unis [238,239,240].

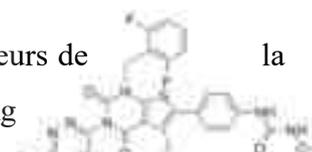


Figure 48 - Structure moléculaire du relugolix

Relugolix fait l'objet d'essais cliniques de phase 3 (multicentriques, randomisés et en double aveugle et contrôlés par placebo) SPIRIT 1 et SPIRIT 2, conduits hors territoire français (résultats figure 49) pour la gestion des symptômes de l'endométriose (figure 49) .

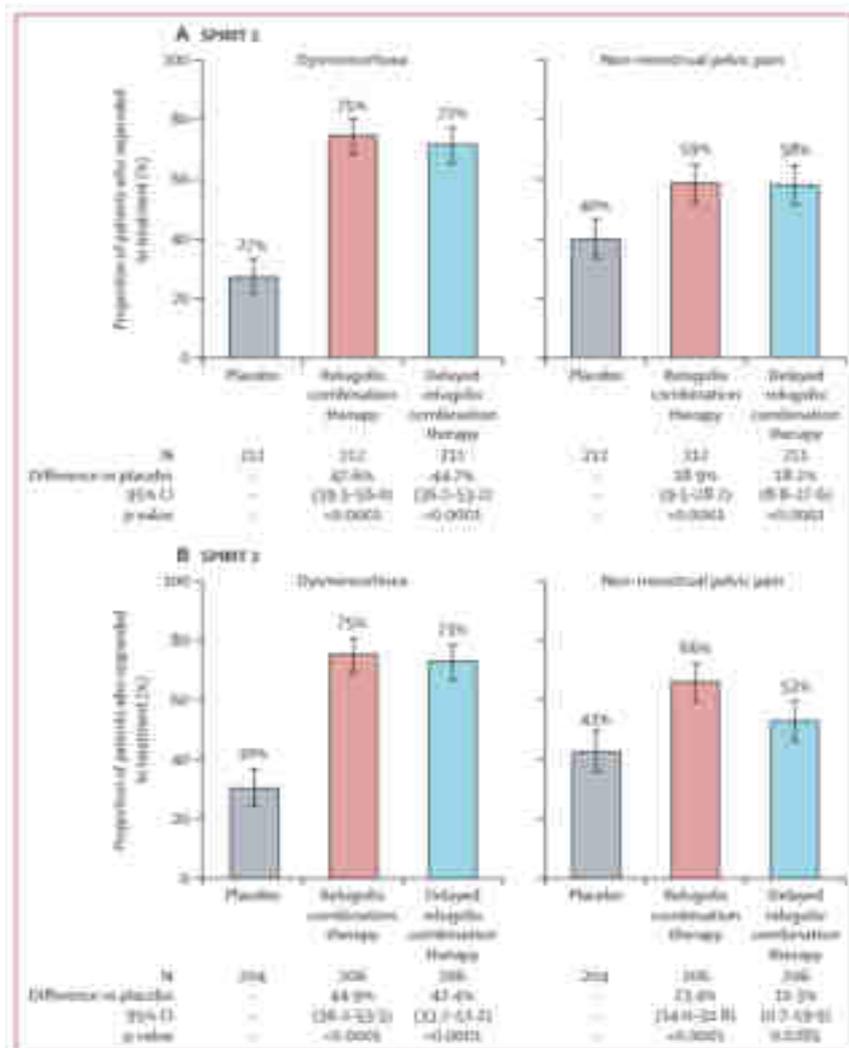


Figure 49 - Résultats des essais cliniques SPIRIT 1 et 2 (diminution de la dysménorrhée et des douleurs pelviennes non menstruelles) – Relugolix en polythérapie [241]

Ces essais comportent 3 groupes de femmes ayant reçu un placebo oral une fois par jour, une thérapie avec une association (40 mg de Relugolix, 1 mg d'estradiol, 0,5 mg d'acétate de noréthistérone) ou une thérapie d'association retardée de Relugolix (monothérapie de Relugolix 40 mg pendant 12 semaines, suivie d'une thérapie d'association de Relugolix pendant 12 semaines) pendant 24 semaines. Lors des essais cliniques SPIRIT 1 et 2, la polythérapie Relugolix a significativement réduit la douleur associée à l'endométriose (figure 49) tout en étant relativement bien tolérée [241]. Cette tolérance au traitement est en partie due à la THS associée à l'antagoniste, qui minimise les effets indésirables liés à l'hypoestrogénie (bouffées de chaleur et perte de densité osseuse inférieure à 1%) [241].

Les antagonistes de la GnRH oraux sont susceptibles d'agrandir le panel de solutions thérapeutiques médicamenteuses pour l'endométriose. Des études complémentaires permettront certainement, à l'avenir, leur autorisation de mise sur le marché français [181].

4.2 Inhibiteur de la 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase 1 (OG-6219BID)

L'endométriose est une maladie dépendante des œstrogènes. La 17 β -hydroxystéroïde-déshydrogénase de type 1 est une enzyme impliquée dans la synthèse d'œstradiol (E2).

L'augmentation pathologique du taux d'œstradiol (E2) est proportionnelle à l'élévation du taux de 17 β -hydroxystéroïde-déshydrogénase de type 1 (HSD17B1) (voir II.3.1).

OG-6219 est un nouvel inhibiteur réversible de HSD17B1 humain qui peut réduire la conversion locale de l'œstrone faiblement actif (E1) en œstradiol très puissant (E2) dans les lésions endométriosiques. Cette enzyme se présente telle une cible thérapeutique potentielle (stratégie alternative dans le traitement de l'endométriose) ^[263,264].

Une étude clinique de phase 1 a évalué l'innocuité, la tolérabilité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de différentes doses (10, 25, 75 et 150 mg deux fois par jour) d'OG-6219 chez des femmes pré-ménopausées. Des échantillons de sang ont été prélevés pour mesurer les taux d'hormones (LH, FSH, E1, E2, progestérone (P4) et androgènes) : aucune différence significative dans les taux d'hormones de reproduction n'a été détectée dans les profils de croissance folliculaire ou endométriale par rapport à l'inclusion ou au placebo, avec des niveaux dose-dépendants clairement mesurables d'OG-6219 dans les échantillons d'endomètre ^[263,264].

Une étude multicentrique mondiale, de phase 2a/b, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo visant à étudier l'efficacité et l'innocuité et la tolérabilité de l'OG-6219 BID à 3 doses par rapport à un placebo chez des participantes âgées de 18 à 49 ans souffrant de douleur modérée à sévère liée à l'endométriose diagnostiqué chirurgicalement (ELENA) est en cours de recrutement. Cette étude comprend un traitement d'une durée totale d'environ 16 semaines et est suivie d'un suivi de sécurité.

Les résultats de cette étude de phase 1 avancent que l'OG-6219 (inhibiteur réversible de HSD17- β 1) pourrait représenter une stratégie alternative pour contrôler l'endométriose. Des études à plus large échelles sont attendues.

4.3 Inhibiteurs spécifiques : thérapies non-hormonales

Les inhibiteurs spécifiques constituent des thérapies ciblant les mécanismes physiopathologiques non hormonaux identifiés dans l'endométriose.

4.3.1 Dichloroacétate

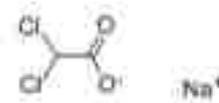


Figure 50 – Structure moléculaire du dichloroacétate

La glycolyse est significativement plus élevée au sein des cellules mésothéliales péritonéales humaines des femmes atteintes d'endométriose associée à une respiration mitochondriale (physiologique) plus faible que la normale [253].

Le liquide péritonéal des femmes atteintes d'endométriose comporte ainsi un taux de lactate élevé. Ceci est identifié comme un facteur clé de l'invasion cellulaire, de l'angiogenèse et de l'évasion immunitaire au cours du processus tumoral [244,254]. Étant donné que les processus et les caractéristiques impliquées dans la formation et la survie des lésions d'endométriose ressemblent à ceux du cancer, la réduction de ce niveau de lactate peut s'avérer thérapeutique.

Un essai pré-clinique sur des modèles murins a permis de démontrer que le dichloroacétate (DCA, figure 50), un inhibiteur de glycolyse employé dans les troubles métaboliques rares de l'enfant par voie orale, a permis de réduire la production de lactate péritonéale et de diminuer la taille (volume) des lésions d'endométriose [253].

Une étude clinique pilote à petite échelle (30 patientes) a été réalisée. Les résultats indiquent une diminution des douleurs pour la majorité des femmes avec pour effets indésirables principaux des troubles gastro-intestinaux ainsi qu'une sensation de fourmillement dans les doigts [246]. Un essai clinique exploratoire à site unique est ouvert, incluant 100 femmes à Edinburg et Londres pour évaluer si le DCA diminue les douleurs associées à l'endométriose superficielle (ASRM 1 et 2 identifiée par laparoscopie) sur 12 semaines [246]. Il s'agit de la première étude portant sur le DCA dans le cadre de l'endométriose, dont l'objectif est d'éclairer la conception d'un futur essai contrôlé randomisé (ECR) visant à déterminer l'efficacité et la sécurité du DCA pour le traitement de la douleur associée à l'endométriose [244].

Ces premiers résultats suggèrent que ce processus métabolique peut être ciblé en tant que traitement non contraceptif. Un résultat positif de cet essai à petite échelle permettrait d'évaluer le dichloroacétate en tant que potentiel traitement non hormonal pour les douleurs associées à l'endométriose.

4.3.2 Anticorps anti IL-8 à action prolongée (AMY109)

L'interleukine 8 (IL-8) ou (CX-CL8) est une chimiokine connue pour sa capacité d'attraction des monocytes et polynucléaires neutrophiles présents dans le sang vers les tissus inflammés. Elle favorise également l'angiogenèse des cellules endothéliales et participe aux processus inflammatoires [255]. Elle est significativement régulée à la hausse dans les tissus endométriosiques et étroitement corrélée à la progression de la maladie (inflammation, fibrose...) [245].

Le laboratoire pharmaceutique Chugai Pharma (Japon) a créé un anticorps (AMY109) qui serait capable de freiner l'inflammation liée à l'IL-8. Son efficacité pré-clinique, évaluée chez des singes, a permis de diviser par deux la taille de lésions induites chirurgicalement [245]. L'injection sous-cutanée mensuelle d'AMY109 a :

- fait régresser l'endométriose au bout de six mois
- arrêté les saignements chez les singes femelles
- réduit le volume des lésions nodulaires
- abaissé le score révisé de l'American Society for Reproductive Medicine (ASRMr) [245].

Chez la femme, un premier essai clinique comprenant 26 patientes volontaires est en cours. Un essai clinique a été lancé au Japon pour valider la solidité de cette première piste thérapeutique ciblant spécifiquement l'endométriose. La phase suivante est espérée pour 2024 au Royaume-Uni.

AMY109 peut représenter un traitement modificateur de la maladie pour les patientes atteintes d'endométriose [245,246]

4.3.3 Anticorps anti IL-1 (Anakinra®)

L'Anakinra (solution injectable par voie sous-cutanée approuvé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde) est un anticorps qui neutralise l'activité biologique des interleukines pro-inflammatoires 1 α et 1 β par inhibition compétitive de leurs liaisons à leurs récepteurs (antagoniste) [256]. Il inhibe également la production de prostaglandines E2 [256].

Les données suggèrent que ces cytokines sont médiatrices de l'inflammation dans l'endométriose. Une étude clinique pilote randomisée de phase 1, à double insu, contrôlée par placebo, croisée de 20 femmes est en cours. Celle-ci a pour objectif premier de déterminer si cette thérapie ciblée réduit la douleur pelvienne due à l'endométriose sans altérer les cycles menstruels. Il s'agit d'une étude monocentrique (Californie, Etats-Unis) [248]. Les résultats de l'étude ne sont pas encore disponibles [248].

4.3.4 Agonistes des récepteurs de la dopamine D2

Puisque le développement des lésions d'endométriose nécessite une angiogenèse (voir II.3.5), les chercheurs émettent l'hypothèse que les médicaments inhibant la croissance des vaisseaux sanguins pourraient être une nouvelle approche pour traiter l'endométriose.

Les traitements ayant une AMM en tant qu'inhibiteurs de l'angiogenèse [258] sont cependant contre-indiqués en cas de grossesse [249,258].

La cabergoline et le quinagolide (figures 51,52) sont des agonistes des récepteurs de la dopamine indiqués pour le traitement des troubles d'hyperprolactinémie (AMM) [257,260]. Ces agonistes dopaminergiques sont capables d'inhiber le VEGFR-2 par déphosphorylation [78], diminuant ainsi l'effet du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) sur l'angiogenèse dans les lésions endométriosiques humaines [261].

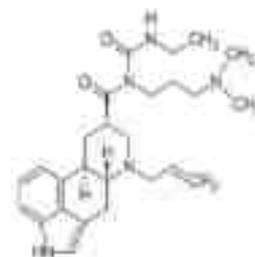


Figure 51 – Structure moléculaire de la cabergoline

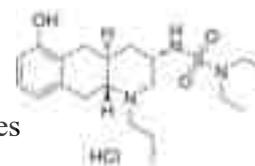


Figure 52 – Structure moléculaire du quinagolide

Un essai clinique de phase 2 a permis d'étudier les effets de la cabergoline dans le cadre du traitement de la douleur associée à l'endométriose [250]. Cette étude pilote randomisée à double insu et contrôlée par placebo a permis d'évaluer l'efficacité et l'innocuité à 6 mois de ce potentiel agent thérapeutique non hormonal (cabergoline 0,5 mg), par rapport à un traitement clinique standard (l'acétate de noréthindrone NETA) chez 9 jeunes femmes atteintes d'endométriose confirmée chirurgicalement [250].

Une diminution des scores de douleur et une augmentation du soulagement de la douleur pelvienne chez les femmes traitées par cabergoline ont été constatés, avec notamment des améliorations similaires ou supérieures à celles des femmes traitées par NETA.

De plus, les mesures sériques du récepteur 1 au facteur de croissance de l'endothélium vasculaire ont diminué chez les patientes ayant reçu la cabergoline et celle-ci fut bien tolérée (absence d'événement indésirable grave) [250]. Les chercheurs mèneront un essai pour déterminer si les traitements hormonaux bien établis montrent un effet de réduction de la douleur plus élevé lorsqu'ils sont administrés en association avec la cabergoline que lorsqu'ils sont administrés seuls [78].

Un essai clinique de phase 2 en double aveugle, contrôlé par placebo, a évalué l'efficacité du quinagolide par voie vaginale (anneau vaginal à libération prolongée contenant 1080 µg de quinagolide avec un taux de libération cible quotidien de 13,5 µg) sur des femmes atteintes d'endométriose et d'endométriose infiltrante profonde. L'évolution des lésions a été suivie par imagerie par résonance magnétique (IRM) à haute résolution. Une réduction de la taille des lésions a été observée [261,262].

Ces études pilote suggèrent que les agonistes dopaminergiques pourraient être une option thérapeutique efficace pour les femmes souffrant de douleurs due à l'endométriose.

Des essais randomisés à plus grande échelle seront menés [250,259]

5. Perspectives thérapeutiques potentielles (données insuffisantes et/ou à approfondir, absence d'études cliniques)

Les études précliniques de traitement non hormonaux se focalisent principalement sur l'inflammation, la douleur et le métabolisme. La majorité des traitements à l'étude sont actuellement des traitements ayant des AMM pour d'autres pathologies [19].

Voici des exemples de thérapies susceptibles de trouver leur place dans le traitement de l'endométriose, dont les études sont à leurs débuts, incomplètes, absentes ou limités aux modèles expérimentaux.

5.1 Hypocholestérolémiant (Ezetimibe, étude pré-clinique)

L'Ezetimibe est un inhibiteur de l'absorption du cholestérol ayant des propriétés anti-inflammatoires et anti angiogéniques [78,243]. Il inhibe la libération de substances qui jouent un rôle clé dans le processus inflammatoire telles le TNF- α et l'interleukine 1, et dans l'angiogenèse telle que le VEGF [243]. Ces propriétés peuvent lui conférer un effet thérapeutique dans l'endométriose.

Une étude destinée à évaluer le potentiel thérapeutique de l'Ezetimibe dans un modèle expérimental d'endométriose du rat (Ezetimibe versus placebo, 28 jours) a été conduite, mais les résultats ne sont pas encore disponibles [243].

5.2 Modulateurs sélectifs des récepteurs aux hormones ovariennes (MSRE, MSRP)

5.2.1 Modulateurs sélectifs des récepteurs de la progestérone (MSRP)

La mifépristone (stéroïde de synthèse) inhiberait de façon sélective la croissance endométriale sans effets secondaires liés à l'hypoestrogénie tout en diminuant les saignements menstruels via la suppression de l'apport sanguin de l'endomètre [78]. Il s'agit du seul anti-progestatif ayant fait l'objet d'un essai clinique randomisé en double aveugle versus placebo dans le traitement de l'endométriose chez les femmes ayant reçu un diagnostic laparoscopique de l'endométriose [251].

Des preuves de qualité modérées montrent que la mifépristone soulage la dysménorrhée bien que l'aménorrhée et les bouffées de chaleur soient des effets secondaires fréquents. Des données de faible valeur probante suggèrent que cet agent soulage également la dyspareunie [78,251]. Les données

disponibles à ce jour sont insuffisantes pour tirer des conclusions définitives concernant l'innocuité et l'efficacité d'autres modulateurs des récepteurs de la progestérone [266].

Malgré des résultats prometteurs, les effets à long terme et les effets secondaires des MSRP restent à évaluer [251,266] ce pourquoi ils ne sont pas recommandés pour la prise en charge de l'endométriose douloureuse (Grade C) [46]

5.2.2 Modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (MSRE)

Les modulateurs sélectifs des récepteurs des œstrogènes (MSRE) tels que le raloxifène ne semblent pas efficaces sur le soulagement de la douleur chez les patientes atteintes d'endométriose. Le seul ECR disponible présente une étude ayant été prématurément stoppée car associé à une recrudescence des symptômes douloureux plus rapide et plus fréquente qu'avec un placebo (le raloxifène) [267,252]. En l'absence de données suffisantes, les MSRE ne sont pas recommandés pour la prise en charge de l'endométriose douloureuse (Grade C) [46]

Des recherches et essais complémentaires sont nécessaires pour évaluer pleinement le rôle des MSRE et MSRP dans l'endométriose et évaluer leur place (efficacité, sécurité) dans l'arsenal thérapeutique alloué au traitement de l'endométriose.

5.3 Danazol par voie transvaginale



Le Danazol inhibe la synthèse et la libération des gonadotrophines hypophysaires (FSH et LH), freinant l'activité ovarienne (état d'anovulation chronique), ce qui entraîne une atrophie de l'endomètre, une hypoestrogénie et permet l'obtention d'une aménorrhée [265,267].

Le Danazol oral détient une AMM pour l'endométriose [265]. Il a été utilisé par voie orale pendant de nombreuses années pour le traitement des symptômes associés à l'endométriose. Sa grande affinité pour le récepteur aux androgènes, son affinité modérée pour les récepteurs aux glucocorticoïdes et à la progestérone est cependant à l'origine d'effets secondaires androgéniques limitant son utilisation. Il n'est à ce jour plus recommandé et n'est plus décrit comme un traitement médical pour les douleurs associées à l'endométriose [46,185].

L'application transvaginale du danazol semble présenter un profil d'effets secondaires davantage favorable tout en conservant son efficacité clinique, grâce à une propagation systémique limitée comme

le suggèrent de rares études à petite échelle : une bonne efficacité (diminution volume des lésions) et meilleure opérabilité ont été rapportées par une administration intra-utérine de danazol par voie vaginale [268,269].

L'utilisation à long terme de suppositoires vaginaux de danazol a entraîné un contrôle favorable de la douleur pelvienne postopératoire sans effets secondaires significatifs.

La dysménorrhée, la dyspareunie et les douleurs pelviennes ont diminué de manière significative après le premier mois, avec un effet persistant pendant les 6 mois d'insertion du DIU [269]

D'autres essais randomisés de plus grande envergure devront être effectués afin d'évaluer la place du danazol par voie vaginale dans le traitement de l'endométriose

V. Conclusion

L'endométriose est certainement l'une des maladies chroniques les plus répandues chez la femme depuis des millénaires, mais paradoxalement l'une des moins connues et comprises. Longtemps peu considérée voire ignorée par la société et le corps médical, elle évoluait silencieusement, impactant pernicieusement la vie de centaines de millions de femmes.

Depuis le milieu du siècle dernier et à force de luttes permanentes pour ses droits et son rôle au sein de la société, la condition de la femme a grandement évolué. Même si de nombreux combats sont encore à mener, la femme occupe aujourd'hui un rôle de premier plan dans la société.

De par ce fait, outre son impact uniquement symptomatique longtemps inconsideré, l'endométriose présente aujourd'hui des nouvelles problématiques pour la femme, et notamment des obstacles sociaux indéniables (cf I.1.3).

C'est en partie pour cette raison, et par la voix de millions de femmes que l'endométriose a enfin connu un regain d'intérêt au cours des dernières années, source de nombreuses études (recherche fondamentale, épidémiologique, clinique...) donnant lieu à des publications, parfois contradictoires.

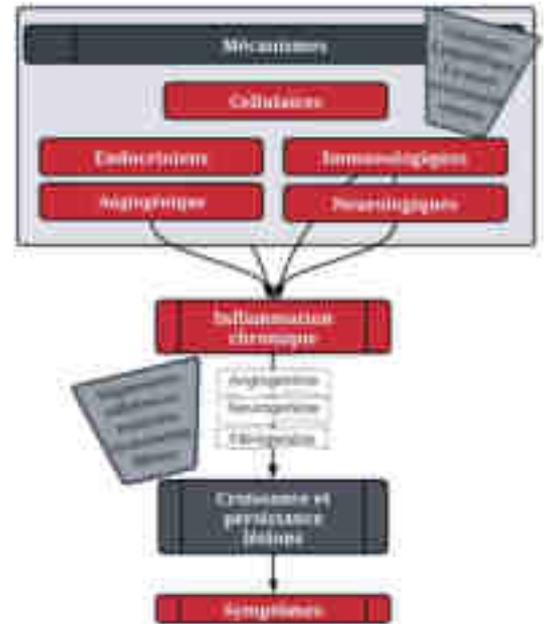
Pour autant, les causes exactes de l'endométriose restent inconnues et sont actuellement toujours à l'étude, ce qui constitue l'obstacle majeur à la découverte d'un potentiel traitement curatif, ou d'un traitement sans effet néfaste sur la vie des femmes (cf IV).

Les données actuelles permettent d'avancer qu'elle résulte d'interactions entre divers facteurs à la fois hérités et acquis (hormonaux, immunitaires, génétiques) ^[26,78,100] mis en évidence par l'expression accrue de facteurs inflammatoires et angiogéniques. La défaillance de la barrière immunologique (innée et adaptative) de l'endomètre et du liquide péritonéal alimente l'état inflammatoire chronique et la neuro-angiogenèse semble en faveur du développement des tissus ectopiques (endométriose) ^[128,138].

L'inflammation et la synthèse d'hormones stéroïdiennes sont les mécanismes principaux favorisant l'implantation et la croissance des lésions. La thérapie hormonale est la solution la plus largement prescrite pour ralentir et soulager son expression symptomatique. Celle-ci présente cependant des limites (effets indésirables et contre-indications, anticonceptionnelle, non curative) (cf IV.1).

L'interrelation des systèmes endocriniens, neurologiques, angiogéniques et immunologiques impliqués présentent un grand nombre de cibles pour de potentielles thérapies spécifiques qui ne limitent pas la fertilité.

Les essais cliniques les plus avancés semblent annoncer une potentielle mise sur le marché de nouvelles solutions agrandissant le panel de l'hormonothérapie, ce qui n'est pas une révolution en soit, mais permettra à certaines femmes non soulagées par les traitements disponibles d'essayer une nouvelle molécule (antagonistes de la GnRH). Les résultats démontrent que ces traitements peuvent être une option importante dans l'arsenal thérapeutique des thérapies hormonales de l'endométriose. D'autres essais portent sur l'évaluation d'un potentiel bénéfique de traitements ciblés non hormonaux ayant une AMM pour d'autres indications.



Favorisée par l'investissement de nombreux états et la forte collaboration internationale (cf I.2.2.2), la recherche fondamentale et clinique est à ce jour très active, mais n'en est qu'à ses prémices. Les années à venir sont prometteuses pour comprendre la maladie, révolutionner son diagnostic (cf III.6), découvrir de nouvelles pistes thérapeutiques et élaborer de nouveaux traitements.

En effet la connaissance de la maladie, les outils diagnostic et les techniques d'imagerie s'affinent continuellement, au fur et à mesure des découvertes réalisées. Les études longitudinales à travers le monde permettront de fournir des réponses aux nombreuses questions restant en suspens autour de cette affection. Les nombreux essais cliniques en cours, menés dans le monde entier, permettront très certainement la mise sur le marché de nouveaux médicaments et de nouvelles solutions.

Résumé



Nom : SCHEECK

Prénom : Morgane

Née le : 17/04/1996

à : STRASBOURG

TITRE DE LA THESE :

ENDOMETRIOSE, NOUVEAUX TRAITEMENTS : COMMENT LA
RECHERCHE AVANCE SUR LE SUJET ?

Date et lieu de la soutenance : 12 mai 2023 à Illkirch-Graffenstaden

N° d'ordre : _____

RÉSUMÉ :

Bien que cliniquement rencontrée il y a plus de 4 millénaires, l'endométriose demeure méconnue, sous-diagnostiquée et inadéquatement prise en charge. Les comités de recherche scientifique mondiaux n'ont pas encore élucidé l'ensemble des « mystères » concernant son étiologie, sa physiopathologie et son histoire naturelle.

Au cours de ce mémoire, je présenterai dans un premier temps l'état des connaissances actuelles de l'endométriose (épidémiologie, théories cellulaires et mécanismes impliqués dans sa physiopathologie), étape indispensable pour comprendre l'intérêt des traitements médicamenteux non spécifiques actuellement prescrits. Dans un second temps, nous évoquerons les techniques de diagnostic disponibles (et prochainement disponibles), pour enfin nous intéresser aux nouveaux traitements en cours d'études (essais cliniques).

MOTS-CLÉS :

Endométriose – Recherche - Physiopathologie –

Diagnostic - Traitements - Hormonothérapie

Essais cliniques

Nom du Directeur de Thèse : Dr. DE GIORGI Marcella

Références bibliographiques

- [1] Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. « L'endométriose est une maladie systémique chronique: défis cliniques et innovations novatrices », *Lancet*. 27;397(10276):839-852, 2021
- [2] Marcellin L, Chapron C. « Définition, description, formes anatomocliniques, pathogenèse et histoire naturelle de l'endométriose, RPC Endométriose CNGOF-HAS » *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, Volume 46, Issue 3, 2018
- [3] Evans S, Bush D, « Endometriosis and pelvic pain », 2e édition, 2017
- [4] Von Theobald P, « Endométriose, comprendre la maladie, soigner la douleur, traiter l'infertilité », pages 39-42-50, 71-85, 2022
- [5] Seear K, «The etiquette of endometriosis: Stigmatisation, menstrual concealment, and the diagnostic delay. *Social Science & Medicine*» ;69(8):1220-1227, 2009
- [6] Lhuillery D, Petit E, Sauvanet E, « Tout sur l'endométriose soulager la douleur, soigner la maladie », 17-22, 53-62, 2019
- [7] Zacharopoulou C, « Rapport de proposition d'une stratégie nationale contre l'endométriose » (2022-2025), 1-3-5, janv. 2022
- [8] Représentation de l'adénomyose - « Adénomyose : symptômes, diagnostic, traitement » IFEM Endo (institutendometriose.com), consulté le 17 déc. 2022
- [9] Représentation de l'endométriose - Endométriose - Myriam Loboda (loboda-osteopathe.fr), consulté le 17 déc.2022
- [10] Nezhat C, Nezhat F, Nezhat C, « Endométriose : maladie ancienne, traitements anciens », *Fertile Stérile*. ;98(6 Suppl):S1-62, 2012
- [11] Petit E, « Histoire de l'endométriose, de l'antiquité à nos jours », Elsevier Imagerie de la femme, volume 26, Issue 1, pages 21-25, 2016
- [12] Hudson N, « La maladie manquée ? L'endométriose comme exemple de « science défaite » », *Reprod Biomed Soc en ligne*. ;14:20-27, 2021
- [13] Inserm, « Endométriose une maladie gynécologique fréquente mais encore mal connue », Endométriose : Inserm, La science pour la santé 2017 consulté le 18 déc. 2022
- [14] Endofrance, BD « les mystères de l'endométriose », page 13, 2021 consulté le 08 déc. 2022
- [15] Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, et al. « Endométriose », 1;40(4):1048-1079. 2019
- [16] Horne WA, Missmer AS. « Pathophysiology, diagnosis and management of endometriosis » state of the art review, *The BMJ*, Nov. 2022
- [17] Haute Autorité de santé, « Prise en charge de l'endométriose, démarche diagnostique et traitement médical », déc. 2017
- [18] Kobayashi H, Yamada Y, Morioka S, et al. « Mécanisme de génération de douleur pour la douleur pelvienne associée à l'endométriose ». *Arch Gynecol Obstet* 289, 13-21, 2014
- [19] Vercellini P, Viganò P, Somigliana E et al. « Endométriose : pathogenèse et traitement ». *Nat Rev Endocrinol* 10, 261-275, 2014

- [20] Missmer SA, Tu FF, Agarwal SK, Chapron C et al. « Impact de l'endométriose sur le potentiel du parcours de vie : une revue narrative », Journal international de médecine générale. ; 14:9-25, janv. 2021
- [21] Endofrance, « La Stratégie Nationale De Lutte Contre L'endométriose Annoncée Par Emmanuel Macron », <https://www.endofrance.org/nos-actions/endofrance-ministere-affaires-sociales-sante/strategie-nationale-de-lutte-contre-lendometriose/>, janv. 2022, consulté le 05 janv. 2023
- [22] Macron E, « L'endométriose. Ce n'est pas un problème de femmes, c'est un problème de société », Discours du 11 janv. 2022, https://www.youtube.com/watch?v=8btfgN_aF6M&t=4s, consulté le 5 janv. 2023
- [23] Organisation mondiale de la santé, « Endométriose », (who.int), 2021, consulté le 18 déc. 2022
- [24] Gales MR, Carlier M, « Endométriose : ce que les autres pays ont à nous apprendre », pages 1:2-3-5 3:15, 2022
- [25] Velemir L, Krief M, Matsuzaki S, et al. « Physiopathologie de l'endométriose », EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gynécologie, 149-A-05, 2008
- [26] Lhuillery D, Petit E, Sauvanet E, et al. « Endométriose, diagnostic et prise en charge » Elsevier Masson, pages 3-12, 24-39, 95-100 2020
- [27] Edition professionnelle du manuel MSD, Gynécologie et obstétrique, « Endométriose », (msdmanuals.com) consulté le 15 déc. 2022
- [28] Davis AC, Goldberg JM, « Endométriose extrapelvienne » Semin Reprod Med.;35(1):98-101. Jan 2017
- [29] Saunders PTK, Horne AW, « Endométriose : étiologie, pathobiologie et perspectives thérapeutiques » Cellpress. ;184(11):2807-2824. 2021
- [30] Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, et al. « Endométriose » ;40(4):1048-1079. 2019
- [31] « Une terminologie internationale pour l'endométriose », Groupe de travail international de l'AAGL, ESGE, ESHRE et WES et al., Human Reproduction Open, Volume 2021, Numéro 4, 2021
- [32] Marcelin L, Mooc « Endométriose, l'affaire de tous, histoire naturelle de l'endométriose» [Pns \(pns-mooc.com\)](http://Pns(pns-mooc.com)), 2021, consulté le 11 déc. 2021
- [33] Le moniteur des pharmacies, cahier de formation n° 3308 « Endométriose »,15 fév. 2020
- [34] Nisolle M, Alvarez ML, Colombo M, et al. « Pathogenèse de l'endométriose ». Gynecol Obstet Fertil. 2007 Sep;35(9):898-903,2007
- [35] Redwine DB, « Évolution liée à l'âge de l'apparence de la couleur de l'endométriose ». Fertil Stérile.;48(6):1062-3, 1987
- [36] Endopedia, « Aspect visuel de l'endométriose et son impact sur nos conceptions de la maladie » [Endopaedia \(endopaedia.info\)](http://Endopaedia(endopaedia.info)), consulté le 30. Déc. 2022
- [37] Audebert A, « Endométriose, guide pratique pour le clinicien » Sauramps Medical, pages 93-113, 2018
- [38] EndoFrance « Comprendre une endométriose » notice patient, [notice_infos-patientes_num.pdf \(endofrance.org\)](http://notice_infos-patientes_num.pdf(endofrance.org)), 2022, consulté le 08. Déc 2022
- [39] Assurance Maladie – Améli, « Symptômes et bilan de l'endométriose – évolution de l'endométriose » Symptômes et bilan de l'endométriose | amel.fr | Assuré consulté le 17 déc. 2022

- [40] Hickey M, Missmer S, Horne AW, « La reclassification de l'endométriose en tant que syndrome serait bénéfique pour les soins aux patients » l'avis du BMJ, 2020
- [41] Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC, et al. « Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action ». American Journal of Obstetrics & Gynecology, (4)354-64. 2019
- [42] Assurance maladie - Améli « Comprendre l'endométriose - qu'est-ce que l'endométriose » [Comprendre l'endométriose | ameli.fr | Assuré](#) mis à jour le 06 oct. 2022, consulté le 17 déc. 2022
- [43] Endopedia, « La ménopause guérit-elle de l'endométriose ? », Endopedia (endopedia.info) consulté le 5 janv ; 2023
- [44] Signorile PG, Baldi F, Bussani R, et al. « Origine embryologique de l'endométriose : analyse de 101 fœtus féminins humains ». 227(4):1653-6. Avr. 2012
- [45] Signorile PG, Baldi F, Bussani R et all. « Nouvelle preuve de la présence de l'endométriose chez le fœtus humain », Reprod Biomed en ligne. 2010 Juil;21(1):142-7, 2010
- [46] HAS, CNGOF, « Prise en charge de l'endométriose : méthode et recommandations pour la pratique clinique », 2017 mise à jour le 06 décembre 2018
- [47] Savaris RF, Nichols C, Lessey BA. « Endometriosis and the enigmatic question of progression » J endometr Pelvic Pain Disord;6(3):121-6, 2014
- [48] Laganà AS, Garzon S, Götte M, et al. « La pathogenèse de l'endométriose : aperçu de la biologie moléculaire et cellulaire ». *Revue internationale des sciences moléculaires.* ; 20(22) :5615, 2019
- [49] Eskenazi B, Warner ML, « Epidemiology of endometriosis », Obstetrics and Gynecology Clinics of North America, Volume 24, Issue 2, 1997, Pages 235-258,1997
- [50] Vannuccini S, Lazzeri L, Orlandini C, et al. « Santé mentale, symptômes de la douleur et comorbidités systémiques chez les femmes atteintes d'endométriose : une étude transversale », Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology, 39: 4, 315-320, 2018
- [51] Antoine V, Combes U, extrait de « Endométriose et dépression » dans « les idées reçues de l'endométriose » EndoFrance, 2018
- [52] Bulletti, C, Coccia M.E, Battistoni S et al. « Endométriose et infertilité » J Assist Reprod Genet 27, 441–447, 2010
- [53] Hippocrate. Aphorismes Section V. Adams F trans. Available form :<http://classics.mit.edu/Hippocrates/aphorisms.5.v.html>
- [54] Hippocrate. De la nature des femmes, disponible : [Hippocrate : De la nature de la femme. \(bilingue\) \(remacle.org\)](#)
- [55] Knapp VJ, « How old is endometriosis? Late 17th- and 18th-century European descriptions of the disease » Fertil Steril; 72:10–4, 1999
- [56] Brosens I, Steeno O. « Une boussole pour comprendre l'endométriose » Fertil Steril ; 73 : 179-80, 2000
- [57] Rokitansky K, « A propos du néoplasme de la glande utérine », Ztschr Gesselsch médecins Wein, 16,577, 1860
- [58] Benagiano G, Brosens I, « Qui a identifié l'endométriose ? », Fertil Stérile.;95(1):13-6., 2011

- [59] Sampson J.A. « Endométriose péritonéale due à la dissémination menstruelle du tissu endométrial dans la cavité péritonéale » *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 14, 442-469, 1927
- [60] McGrew, Roderick E. "Encyclopedia of Medical History," New York, 1985
- [61] Ministère de la Santé et de la prévention, Véran O, « Présentation de la stratégie nationale de lutte contre l'endométriose », fév. 2021
- [62] Petit E, « L'endométriose en 2020 : où en est-on ? », <http://www.info-endometriose.fr>, 2020
- [63] Gouesbet S, Kvaskoff M, Riveros C, et al « Points de vue des patientes sur la façon d'améliorer les soins de l'endométriose : une vaste étude qualitative au sein de la cohorte électronique ComPaRe-endométriose ». *J Santé des femmes (Larchmt)*, janvier 2023
- [64] Kvaskoff M. Interview « L'importance de l'épidémiologie dans la compréhension de l'endométriose » Fondation Recherche Endométriose (FRE), avril 2022
- [65] Santé publique France, études et enquête, santé reproductive et environnement « Epidémiologie de l'endométriose prise en charge à l'hôpital de 2011 à 2017 » mars 2022
- [66] Stacey A, Missmer SE, Hankinson DS et al. « Incidence of Laparoscopically Confirmed Endometriosis by Demographic, Anthropometric, and Lifestyle Factors », *American Journal of Epidemiology*, Volume 160, Issue 8, , Pages 784–796, 2004
- [67] APHP (Assistance hôpitaux publique de Paris) « Participez à la cohorte ComPare Endométriose » disponible [Participez à la cohorte ComPaRe Endométriose | APHP](#), 2018. Consulté le 01 mars 2023
- [68] Tran VT, Ravaud P. Collaborative open platform E-cohorts for research acceleration in trials and epidemiology. *J Clin Epidemiol*. 2020 Août; 124:139-148, 2020
- [69] Moradi, Shams-Beyranvand M, Khateri S, et al. « Une revue systématique sur la prévalence de l'endométriose chez les femmes ». *Indian J Med Res*. 2021 Mar;154(3):446-454
- [70] American Society For Reproductive Medecine, « Endométriose, guide pour patient » livret, révisé en 2016
- [71] Zondervan KT, Becker CM, Koga K, et al. « Endometriosis », *Nat Rev Dis Primers* ;4:9., 2018
- [72] F. Dievert, Dunkerque, journal de cardiologie pratique « marqueurs et facteurs de risque », disponible : [Marqueurs et facteurs de risque | Cardiologie Pratique \(cardiologie-pratique.com\)](#), 2010, consulté le 25 avril 2023
- [73] Missmer S A., Hankinson S. E., Spiegelman D. et al « Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric and lifestyle factors » *Am. J. Epidemiol*. 2004, 160 (8), 784-796, 2004
- [74] Ávalos MA, Barranco CE, Martos GR, « Epidemiology of Endometriosis in Spain and Its Autonomous Communities : A Large, Nationwide Study ». *Int J Environ Res Santé publique*. 25;18(15):7861, 2021
- [75] Rahmioglu N, Montgomery G, Zondervan K, "Genetics of endometriosis" *Women Health (Lond.)*, 11 (5), p 577-586
- [76] Eisenberg VH, Weil C, Chodick G et al. « Epidemiology of endometriosis: a large population-based database study from a healthcare provider with 2 million members » , art. Cit
- [77] Kvaskoff M. « Séminaire ComPaRe partie 1 » (4) [Séminaire Endométriose - ComPaRe - Partie 1 - YouTube](#) déc. 2018
- [78] World Endometriosis Society WESinar, « Refresh, revise, revisit endometriosis » in collaboration with Mumbai Obstetric and Gynaecology Society (MOGS), 2021

- [79] Emmanuelle C. « Interview épidémiologie - Rencontre avec Dr Marina Kvaskoff chercheuse et épidémiologiste spécialiste de l'endométriose », ©Lyv 2021 consulté le 19. Jan 2023
- [80] Treloar, Susan A., et al. « Influences génétiques sur l'endométriose dans un échantillon de jumeau australien. » *Fertilité et stérilité* 71.4: 701-710, 1999
- [81] Dalsgaard T., Hansen MVH, Hartwell D. et al. « Reproductive prognosis in daughters of women with and without endometriosis », *Human Reproduction*, Volume 28, Issue 8, 2284–2288, 2013
- [82] Garland LV, Degnan WJ, Harris HR, et al. « Exposition au soleil récréative et résidentielle et risque d'endométriose : étude de cohorte prospective ». *Hum Reprod.* 1;36(1):199-210, 2021
- [83] Farland LV, Missmer SA, Bijon A, et al. « Associations entre la taille corporelle tout au long de la vie, la taille adulte et l'endométriose ». *Hum Reprod.* 1;32(8):1732-1742, 2017
- [84] Zhang S., Gong TT., Wang HY. Et all « Tendances mondiales, régionales et nationales de l'endométriose de 1990 à 2017. » *Ann N Y Acad Sci*;1484(1):90-101. 2021
- [85] Kvaskoff M, Bijon A, Clavel-Chapelon F, Mesrine S, Boutron-Ruault MC. Expositions de l'enfance et de l'adolescence et risque d'endométriose. *Épidémiologie. Mars*;24(2):261-9, 2013
- [86] Arab A, Karimi E, Vingrys K, et al. « Groupes alimentaires, consommation de nutriments et risque d'endométriose : une revue systématique et une méta-analyse des études observationnelles. » *Nutr J.* ;21(1):58, 2022
- [87] Parasar P, Ozcan, P, Terry K, « Endométriose : épidémiologie, diagnostic et prise en charge clinique » *Current obstetrics and gynecology reports*, 6(1), 34-41, 2017
- [88] Vannuccini S, Clemenza S, Rossi M et al « Traitements hormonaux pour l'endométriose: le fond endocrinien ». *Rev Endocr Metab Disord.* 23(3):333-355. 2022
- [89] Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML. et al. « High rates of autoimmune and endocrine atopic diseases among women with endometriosis: A survey Analysis » *Hum Reprod* 2002;17(10):2715-24.
- [90] Portier A, Beranger S, Ceccarelli M. et al « Musculoskeletal pain associated with endometriosis: an observational study ». *Abstract for SEUD*; 2017
- [91] Kvaskoff M, Mu F, Kathryn L. et al. « Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? », *Human Reproduction Update*, Volume 21, Issue 4, Pages 500-51, 2015
- [92] Shigesu N, Kvaskoff M, Kirtley S. et al. « L'association entre l'endométriose et les maladies auto-immunes: une revue systématique et une méta-analyse ». *Mise à jour de Hum Reprod.* 2019 Jul 1;25(4):486-503, 2019
- [93] Marcellin L, Pns Mooc « Endométriose l'affaire de tous, physiopathologie de la douleur chronique dans l'endométriose » 2021 consulté le 14 janv. 2023
- [94] Smolarz B Szyłło K, Romanowicz H, « Endométriose : épidémiologie, classification, pathogenèse, traitement et génétique » (revue de littérature). *Int. J. Mol. Sci.* 22, 10554. 2021
- [95] Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. « Endometriosis ». *The New England Journal of Medicine*, 382:1244-56, 2020
- [98] Chapron C, Chopin N, Borghese B. et al. Deeply infiltrating endometriosis: pathogenetic implications of the anatomical distribution, *Human Reproduction*, Volume 21, Issue 7, 1 July 2006, Pages 1839–1845

- [99] Charles C, Nicolas C, Bruno B, et al. « Endométriose profondément infiltrante : implications pathogéniques de la distribution anatomique », *Reproduction humaine*, Volume 21, Issue 7, Pages 1839-1845, 2006
- [100] Redwine DB, « Origines de l'endométriose », *Endopædia (endopaedia.info)*, consulté le 18 déc. 2022
- [101] Al-Obaidy KI, Idrees MT, « Endométriose avec dégénérescence kystique: une maladie rare des hommes », *Int J Surg Pathol* ;27(3):311-314, 2019
- [102] Simsek G, Bulus H, Tas A, et al. « An unusual cause of inguinal hernia in a male patient: endometriosis ». *Gut Liver* 2012
- [103] Redwine J. « 100 questions and answer », Barlett publisher, 2009
- [104] Groupe de travail international de l'AAGL, ESGE, ESHRE, WES et al. « Une terminologie internationale pour l'endométriose, *Human Reproduction Open*, Numéro 4, 2021
- [105] Susan E, Bush D, « Endometriosis and pelvic pain » autopublication, 2016
- [106] Gescher DM, Haensel A, Meyhofer MA, et al. « The importance of angiogenesis for the pathogenesis of endometriosis ». *Zentralbl Gynakol*; 125:243-6, 2003
- [107] Critchley HOD, Maybin JA, Armstrong GM. et al. « Physiology of the endometrium and regulation of menstruation », *American Physiological Society*, 2020
- [108] Houshdaran S, Oke AB, Fung JC et al. « Les hormones stéroïdes régulent la programmation épigénétique à l'échelle du génome et la transcription des gènes dans les cellules de l'endomètre humain présentant des anomalies marquées dans l'endométriose » *PLoS Genet*, 2020
- [109] Wu MH., Hsiao KY., Tsai SJ, « L'hypoxie: la force de l'endométriose », *The journal of obstetrics and gynecologic research*, 2019
- [110] Donnez J, Binda MM, Donnez O, et al. « Stress oxydatif dans la cavité pelvienne et son rôle dans la pathogenèse de l'endométriose ». *Fertil Stérile*;106(5):1011-1017, 2016
- [111] Anastasiu CV, Moga MA, Neculau EA. et al. « Biomarqueurs pour le diagnostic non invasif de l'endométriose : état de l'art et perspectives d'avenir ». *Revue internationale des sciences moléculaires*. 21(5):1750, 2020
- [112] Wu, M., Shoji, Y, Chuang, P. et al. « Endométriose : physiopathologie de la maladie et rôle des prostaglandines ». *Avis d'experts en médecine moléculaire*, 9(2), 1-20. 2007
- [113] Bleu SE., Monsavais D., Pavone ME. et al. « Rôle du récepteur des œstrogènes- β dans l'endométriose », *Sémin. Repr. Méd.* 30, 39–45, 2012
- [114] Bulun SE, Yang S, Fang Z, Gurates B, Tamura M, Zhou J, et al. « Role of aromatase in endometrial disease », *J Steroid Biochem Mol Biol*; 79:19–25, 2001
- [115] Rana N., Braun DP., House R., et al. « Sécrétion basale et stimulée de cytokines par les macrophages péritonéaux chez les femmes atteintes d'endométriose ». *Fertil Stéril* ;65(5):925-30, 1996
- [116] Noble LS, Johns A, Bulun SE, « Expression de l'aromatase dans l'endométriose ». *J.Clin. Endocrinol. Métab.*81, 174–179. 1996
- [117] Kitawaki J., Matsu T., Maeda K., et al. « Expression de la protéine aromatase du cytochrome P450 et de l'acide ribonucléique messager dans les tissus endométriosiques et adénomyotiques humains, mais pas dans l'endomètre normal » *Biol. Repr.* 57 514-519, 1997

- [118] Zeitoun K, Takayama K, Sasano H et al. « Expression déficiente de la 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 dans l'endométriase : incapacité à métaboliser le 17 β -estradiol », *Journal Clinique d'Endocrinologie Métabolique*, 4474-4480, 1998
- [119] Han SJ., Jung SY, WU SP. et al « Le récepteur des œstrogènes module β les complexes d'apoptose et l'inflammasome pour conduire la pathogenèse de l'endométriase » *Cell*, ISSN: 0092-8674, Vol: 163, Issue: 4, Page: 960-974 2015
- [120] Noble LS., Takayama K., Zeitoun KM. et al « La prostaglandine E2 stimule l'expression de l'aromatase dans les cellules stromales dérivées de l'endométriase » *Journal Clinique d'Endocrinologie Métabolique*, 82, 600-606, 1997
- [121] Gupta K ; Qin, RY, « Mécanisme et régulation de l'angiogenèse induite par la tumeur ». *Monde J. Gastroenterol.* 9, 1144–1155, 2003
- [122] « Substance active aflibercept, aflibercept mécanisme d'action » Vidal, Aflibercept : substance active à effet thérapeutique - VIDAL consulté le 05 mars 2023
- [123] N. Tokushige, R. Markham, P. Russell, et al. « High density of small nerve fibres in the functional layer of the endometrium in women with endometriosis », *Human Reproduction*, volume 21, numéro 3, ,pages 782-787, 2006
- [124] Brichant G., Moise A., Nisolle, M. « L'endométriase est-elle une pathologie inflammatoire ? » *Revue Médicale de Liège*, 77 (5-6), 370-376. 2022
- [125] Jeljeli M, Riccio LGC, Chouzenoux S et al., « La mémoire immunitaire des macrophages contrôle l'endométriase chez la souris et l'homme ». 3;33(5):108325 *Cell Rep.* 2020
- [126] Laganà AS., Salmeri FM., Ban Frangez H. et al « Evaluation des macrophages M1 et M2 dans les endométriomes ovariens de femmes atteintes d'endométriase à différents stades de la maladie. *Gynécol. Endocrinol*, 30, 1-4. 2019
- [127] Laganà AS., Vitale SG., Salmeri FM. et al, « Unus pro omnibus, omnes pro uno: A novel, evidence-based, unifying theory for the pathogenesis of endometriosis », *Medical Hypotheses*, Volume 103, 10-20, 2017
- [128] Delbandi AA, Mahmoudi M., Shervin A et al. « Eutopic and ectopic stromal cells from patients with endometriosis exhibit differential invasive, adhesive, and proliferative behavior », *Fertility and Sterility*, Volume 100, Issue 3, Pages 761-769, 2013
- [129] Laganà, A.S., Triolo, O., Salmeri, F.M. et al. « Sous-ensembles de cellules T tueuses naturelles dans l'endomètre eutopique et ectopique : un regard neuf sur un coin occupé ». *Arch Gynecol Obstet* 293, 941-949, 2016
- [130] Swan JB., Smyth MJ, « surveillance immunitaire des tumeurs » *The journal of clinical investigation*, 117(5):1137-1146 2007
- [131] Wu MY, Yang JH, Chao Khet et al. « Augmentation de l'expression des récepteurs inhibiteurs des cellules tueuses naturelles sur les cellules tueuses naturelles péritonéales chez les femmes atteintes d'endométriase ». *Fertilité. Stérile.* 74, 1187–119, 2000
- [132] Riccio LGC, Baracat EC, Chapron C et al. « Le rôle des lymphocytes B dans l'endométriase : une revue systématique. *J Reprod Immunol* » ; 123:29-34, 2017
- [133] Velho RV, Taube E, Sehouli J, et al. « Inflammation neurogène dans le contexte de l'endométriase-Que savons-nous ? » *Int J Mol Sci.* ;22(23):13102, 2021

- [134] Arosh JA., Lee J., Balasubramanian D. et al. « Base moléculaire et préclinique pour inhiber les récepteurs PGE2 EP2 et EP4 en tant que nouvelle thérapie non stéroïdienne pour l'endométriose ». Proc Natl Acad Sci U S A. 4;112(31):9716-21. 2015
- [135] Kyama CM, Lutgart OL, Attila MA. et al. « Endometrial and peritoneal expression of aromatase, cytokines, and adhesion factors in women with endometriosis », Fertility and Sterility, Volume 89, Issue 2, 2008
- [136] D'argent EM. « Infertilité et endométriose » Endométriose » APHP Assistance hôpitaux publique de Paris, Infertilité et Endometriose | APHP ,2021.
- [137] Symons LK, Miller JE, Kay VR, et al. « The Immunopathophysiology of Endometriosis » Trends Mol Med, 2018
- [138] Jeung, Incheul et al. « Diminution de la cytotoxicité des cellules tueuses naturelles périphériques et péritonéales dans l'endométriose » Biomed research international :2916070, 2016
- [139] Noble LS, Takayama K, Zeitoun KM. et al. « Prostaglandin E2 Stimulates Aromatase Expression in Endometriosis-Derived Stromal Cells », The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 82, Issue 2, 1, Pages 600–60, 1997
- [140] Attar E., Tokunaga H., Imir G, Yilmaz MB. Et al. « La prostaglandine E2 via le facteur stéroïdogénique-1 régule de manière coordonnée la transcription des gènes stéroïdogènes nécessaires à la synthèse des œstrogènes dans l'endométriose » J Clin Endocrinol Metab. ; 94(2):623-31. 2009
- [141] Vallvé-Juanico J, Houshdaran S, Giudice LC. « L'environnement immunitaire endométrial des femmes atteintes d'endométriose », Mise à jour de Hum Reprod. 11 ;25(5):564-59,2019
- [142] Bazot M, Lafont C, Rouzier R, et al. « Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis », Fertil Steril 2009; 92: 1825–1833.
- [143] Wykes CB, Clark TJ, Khan KS, « Accuracy of laparoscopy in the diagnosis of endometriosis: a systematic quantitative review ». BJOG; 111: 1204–1212, 2004
- [144] Walter AJ, Hentz JG, Magtibay PM, « Endometriosis: correlation between histologic and visual findings at laparoscopy », Am J Obstet Gynecol; 184: 1407–1413, 2001
- [145] Bielen D, Tomassetti C, Van Schoubroeck D et al. « A. IDEAL study: magnetic resonance imaging for suspected deep endometriosis assessment prior to laparoscopy is as reliable as radiological imaging as a complement to transvaginal ultrasonography » Ultrasound Obstet Gynecol; 56: 255–266, 2020
- [146] Pascoal, E., et al. « Forces et limites des outils de diagnostic pour l'endométriose et pertinence dans la recherche sur la précision des tests diagnostiques », Ultrasons en obstétrique et gynécologie 60.3: 309-327, 2022
- [147] UK NGA. « Endometriosis: Diagnosis and Management », online, 2017
- [148] Fauconnier A., Huchon C., Fritel X. et al. « Aspects cliniques de l'endométriose », EMC Gynécologie ;10(3) :1-13, 2014
- [149] The American Society for Reproductive Medicine, «Endometriosis, a guide for patients », 2016
- [150] Chapron, C., Marcellin L, Borghese B. et al. « Repenser les mécanismes, le diagnostic et la prise en charge de l'endométriose ». Nat Rev Endocrinol 15, 666-682, 2019

- [151] Johnson NP, Hummelshoj L, Consortium WESM et al. « Consensus on current management of endometriosis ». *Hum Reprod* ; 28: 1552–1568, 2013
- [152] Soliman AM, Fuldeore M, Snabes MC. « Factors associated with time to endometriosis diagnosis in the United States ». *J Womens Health*; 26: 788–797, 2017
- [153] Eskenazi B, Warner M, Bonsignore L, et al. « Validation study of nonsurgical diagnosis of endometriosis ». *Fertil Steril* ; 76: 929–935, 2001
- [154] Nisenblat V, Bossuyt PM, Farquhar C, et al. « Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis ». *Cochrane Database Syst Rev* 2016
- [155] Bazot M, Kermarrec E, Bendifallah S, et al. « MRI of intestinal endometriosis ». *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2021; 71: 51–63.
- [156] Améli, « Comment se déroule une laparoscopie ou coelioscopie », oct. 2022, *Exploration : Cœlioscopie (laparoscopie) | ameli.fr | Assuré*, consulté le 04 mars 2023
- [157] Frishman GN, Salak JR. Conservative surgical management of endometriosis in women with pelvic pain. *J Minim Invasive Gynecol*; 13: 546–558. 2006
- [158] Société américaine de médecine reproductive (1997) « Classification révisée de l'endométriose par l'American Society for Reproductive Medicine » : 1996. *Fertil.Stérile*. 67, 817-821.
- [159] Lee SY, Koo YJ, Lee DH. « Classification de l'endométriose ». *Yeungnam Univ J Med.* ;38(1):10-18, 2021
- [160] Lee et al. « Classification of endometriosis ». *J Yeungman Medical Science* volume 38-1, 2020
- [161] Ziwig. « Diagnostic de l'Endométriose. ENDOTEST® Une innovation mondiale ». Paris : 2022 consulté le 11 février 2023
- [162] Hoogstad-van Evert J, Paap R, Nap A, et al. « Les promesses de la thérapie cellulaire tueuse naturelle dans l'endométriose ». *Int J Mol Sci.* 2022;23(10):5539. 2022
- [163] Bendifallah S, Suisse S, Puchar A, et al. « Salivary MicroRNA Signature for Diagnosis of Endometriosis ». *JCM*;11(3):612. 2022
- [164] ZIWIG, Endotest « Une innovation majeure pour réduire l'errance diagnostique : Qu'est-ce que Ziwig Endotest® ? » disponible : *Endotest – Ziwig*, consulté le 11 février 2023
- [165] Endotest® Diagnostic : « un saut quantique dans le diagnostic de l'endoétriose » (team-w.ch) consulté le 11 février 2023
- [166] Becker CM, Gattrell WT, Gude K et al. « Réévaluer la réponse et l'échec du traitement médical de l'endométriose: une revue systématique », *Fertil Stérile.*;108(1):125-136, 2017
- [167] Chabbert Buffet N, Mooc endométriose l'affaire de tous « Traitement hormonal de l'endométriose sur la douleur et l'évolution des lésions », 2021
- [169] Noble LS, Takayama K. , Zeitoun KM. et al. « Prostaglandin E2 Stimulates Aromatase Expression in Endometriosis-Derived Stromal Cells », *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 82, Issue 2, Pages 600–60, 1997

- [170] Jensen JT, Schlaff W, Gordon K. « Utilisation de contraceptifs hormonaux combinés pour le traitement de la douleur liée à l'endométriose: une revue systématique des preuves ». Fertil Stérile. 2018 Jul 1;110(1):137-152, 2018.
- [171] MIRENA 52 mg (20 µg/24 heures) disp IU - VIDAL, disponible : [MIRENA 52 mg \(20 µg/24 heures\) disp IU - VIDAL](#)
- [172] Grandi G, Mueller M, Bersinger N et al. « Progestin suppressed inflammation and cell viability of tumor necrosis factor- α stimulated endometriotic stromal cell ». Am J Reprod Immunol ; 76 : 292 – 298, 2016
- [173] Li Y, Adur MK, Kannan A, et al. « La progestérone soulage l'endométriose par inhibition de la prolifération des cellules utérines, de l'inflammation et de l'angiogenèse dans un modèle murin immunocompétent ». PLoS One. 11(10):e0165347. 2016
- [174] Mönckedieck V, Sannecke C, Husen B et al. « Les progestatifs inhibent l'expression des MMP et des facteurs angiogéniques dans les lésions ectopiques de l'endomètre humain dans un modèle murin » Mol Hum Reprod;15(10):633-43, 2009
- [175] Vannuccini S, Clemenza S, Rossi M et al « Traitements hormonaux pour l'endométriose: le fond endocrinien ». Rev Endocr Metab Disord. 23(3):333-355. 2022
- [176] Maia H Jr, Casoy J, Correia T et al « The effect of oral contraceptives on aromatase expression in the eutopic endometrium of patients with endometriosis » Fertil steril 2022 77 : 1141-1147
- [177] Harada T, Momoeda M, Taketani Y et al. « Pilule contraceptive orale à faible dose pour la dysménorrhée associée à l'endométriose: un essai randomisé contrôlé par placebo, en double aveugle ». Fertil Stérile. ;90(5):1583-8., 2008
- [178] Améli « Contraception hormonale » disponible : [Contraception hormonale | ameli.fr | Assuré](#), consulté 27 février 2023
- [180] Haute Autorité de Santé « Contraception chez la femme adulte et de l'adolescente en âge de procréer (hors post-partum et post-IVG) », 2019 (has-sante.fr) disponible : Haute Autorité de Santé - Contraception chez la femme adulte et de l'adolescente en âge de procréer (hors post-partum et post-IVG) (has-sante.fr)
- [181] APHP « Prise en charge médicamenteuse de l'endométriose » | disponible : [Prise en charge médicamenteuse de l'endométriose | APHP](#), 2021
- [182] Ligne directrice sur l'endométriose (eshre.eu) disponible : [Ligne directrice ESHRE Endométriose](#), 2022
- [183] CNGOF, RPC « Recommandations de prise en charge contraception » disponible : CNGOF 2018_Contraception | Gynerisq, 2018
- [184] VIDAL, L'intelligence médicale au service du soin - VIDAL AMM
- [185] Grandi G, Barra F, Ferrero S, et al. « Hormonal contraception in women with endometriosis: a systematic review ». Eur J Contracept Reprod Health Care 2019;24: 61-70
- [186] Brown J, Crawford TJ, Datta S, et al. « Oral contraceptives for pain associated with endometriosis », Cochrane Database Syst Rev 2018
- [187] Jensen JT, Schlaff W, Gordon K. « Use of combined hormonal contraceptives for the treatment of endometriosis-related pain: a systematic review of the evidence ». Fertil Steril;110: 137-152.e131, 2018

- [188] Vercellini P, Barbara G, Somigliana E, « Comparison of contraceptive ring and patch for the treatment of symptomatic endometriosis ». *Fertil Steril*;93: 2150-2161, 2010
- [189] Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, et al. « Utilisation continue d'un contraceptif oral pour la dysménorrhée récurrente associée à l'endométriose qui ne répond pas à un régime de pilule cyclique ». *Fertil Stérile.*;80(3):560-3. 2003
- [190] Zorbas, K.A., Economopoulos, K.P. & Vlahos, N.F. « Contraceptifs oraux continus versus cycliques pour le traitement de l'endométriose : une revue systématique ». *Arch Gynecol Obstet* 292, 37-43, 2015
- [191] Muzii L, Di Tucci C, Achilli C et al. « Continuous versus cyclic oral contraceptives after laparoscopic excision of ovarian endometriomas: a systematic review and meta analysis ». *Am J Obstet Gynecol*;214: 203- 211. 2016
- [193] RT Journal Article an ETIC Endometriosis Treatment Italian Club « When more is not better: 10 'don'ts' in endometriosis management » An ETIC position statement *JF Human Reproduction Open*, 2019
- [194] Meresman GF, Augé L, Barañao RI, et al « Oral contraceptives suppress cell proliferation and enhance apoptosis of eutopic endometrial tissue from patients with endometriosis ». *Fertil Steril.*;77(6):1141–7, 2002
- [195] Casper RF, « Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills ». *Fertil Steril.*;107(3):533–6. 2017
- [196] Bernuit D, Ebert AD, Halis G, et al. « Perspectives masculines sur l'endométriose : résultats de l'étude de recherche sur les saignements utérins et la douleur chez les femmes ». *J Endométriose Pelvic Pain Dis*; 3:59–123. 2011
- [197] RT Journal Article, Reis, Fernando M, Coutinho et al. « Progesterone receptor ligands for the treatment of endometriosis: the mechanisms behind therapeutic success and failure », *Human Reproduction Update*, 2020
- [198] Barra F, Scala C, Ferrero S. « Current understanding on pharmacokinetics, clinical efficacy and safety of progestins for treating pain associated to endometriosis ». *Expert Opin Drug Metab Toxicol.*;14(4):399–415. 2018
- [199] Lee, J.H., Song, J.Y., Yi, K.W. et al. « Efficacité du diénogest pour le traitement de l'endométriose récurrente: données multicentriques ». *Reprod. Sci.* 25, 1515-1522, 2018
- [200] Gabriel R, Fevre A, « Contraception oestroprogestative, EMC Gynécologie » ; 12(2) :1-11. Article 700-A-30, 2017
- [201] Abou-Setta AM, Houston B, Al-Inany HG, et al. « Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery » *Cochrane Database Syst Rev* 2013.1
- [202] Lan S, Ling L, Jianhong Z, Xijing J et al.; « Analysis of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis » *J Int Med Res* ;41 (3):548-58, 2013
- [203] Nakamura M, Katsuki Y, Shibutani Y et al. « Dienogest, a synthetic steroid, suppresses both embryonic and tumor-cell-induced angiogenesis ». *Eur J pharmacol*; 386(1):33-40, 1999
- [204] Caruso S, Iraci M, Cianci S et al. « Safety and tolerability of dienogest in endometriosis: pooled analysis from the European Clinical study program ». *Int J womens Health*; 393-401. 2015
- [205] Brown J, Kives S, Akhtar M. « Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis » *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012
- [206] Dragoman MV, Gaffield ME. « The safety of subcutaneously administered depot medroxyprogesterone acetate (104mg/0.65mL): A systematic review ». *Contraception*;94: 202-215, 2016

- [208] Lan S, Ling L, Jianhong Z, « Analysis of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis ». *J Int Med Res*;41: 548-558, 2013
- [209] Margatho D, Carvalho NM, Bahamondes L. « Endometriosis-associated pain scores and biomarkers in users of the etonogestrel-releasing subdermal implant or the 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine system for up to 24 months ». *Eur J Contracept Reprod Health Care*;25: 133-140. 2020
- [210] Murji A, Biberoglu K, Leng J, et al. « Use of dienogest in endometriosis: a narrative literature review and expert commentary ». *Curr Med Res Opin.*;36(5):895-907. Mai 2020
- [211] Razzi S, Luisi S, Ferretti C, et al. « Utilisation d'une préparation progestative seule contenant du désogestrel dans le traitement des douleurs pelviennes récurrentes après une chirurgie conservatrice de l'endométriose ». *Eur J Obstet Gynéco Reprod Biol.* ;135(2):188– 90, 2007
- [212] Levine D, Kaufman L, Cuenca VG et al. « Effets de croissance cellulaire du leuprolide sur des cellules d'endométriome en culture ». *J Reprod Med.* 2007
- [213] Barra F, Grandi G, Tantari M, Scala C, et al. « Un examen complet des thérapies hormonales et biologiques pour l'endométriose: derniers développements ». *Expert Opin Biol Ther.* 19(4):343– 60, 2019
- [214] Mitwally, Mohamed F, et al. « Prévention de la perte osseuse et des symptômes hypoestrogéniques par l'œstrogène et l'ajout de progestatifs interrompus chez les patientes à long terme régulées à la baisse par les agonistes de la GnRH atteintes d'endométriose et de syndrome prémenstruel ». *Ménopause* 9(4):p 236-241, juillet 2002.
- [215] Brown J, Pan A, Hart RJ. « Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: Cd008475.
- [216] Wu D, Hu M, Hong L, Hong S, Ding W, Min J, Fang G, Guo W. Clinical efficacy of add-back therapy in treatment of endometriosis: a meta-analysis ». *Arch Gynecol Obstet* 2014;290: 513-523.
- [217] Tang H, Wu R, Li X et al. « Curative effect of 1.88-mg and 3.75-mg gonadotrophin-releasing hormone agonist on stage III-IV endometriosis: Randomized controlled study ». *J Obstet Gynaecol Res* 43: 1550-1554, 2017
- [218] Bettahar K, Pinton A, « Agonistes de la gonadotropin-releasing hormone » *EMC Gynécologie* 2019 ; 14:1-9. Article 90-A-80
- [219] Patel BG, Lenk EE, Lebovic DI, et al. « Pathogenesis of endometriosis: Interaction between Endocrine and inflammatory pathways ». *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018
- [220] Burney RO, Giudice LC. « L'analyse de l'expression génétique de l'endomètre révèle la résistance à la progestérone et les gènes candidats de susceptibilité chez les femmes atteints d'endométriose » *Endocrinologie*, 2007
- [221] Attia GR, Zeitoun K, Edwards D, « L'isoforme A du récepteur de la progestérone mais pas B est exprimée dans l'endométriose ». *J Clin Endocrinol Metab.*;85(8):2897-902. Août 2000
- [222] Barcena de Arellano ML, Arnold J, Lang H, « Preuve d'événements neurotrophiques dus à des lésions d'endométriose péritonéale. *Cytokine* » 2013
- [223] Donnez J, Cacciottola L, Squifflet JL, et al. « Profil de Linzagolix dans la prise en charge de l'endométriose, y compris la conception, le développement et la place potentielle dans la thérapie: une revue narrative ». *Drug Des Devel Ther.* 8;17:369-380, février 2023
- [224] Barbara G, Buggio L, Facchin F et al. « Medical treatment for endometriosis : tolerability, quality of life and adherence » *Front Glob Womens Health.*; 2 : 72960, 2021
- [225] Lamb YN. « Elagolix : first global approval. *Drugs* ».; 78(14):1501-1508. 2018
- [226] Markham A. « Relugolix: first global approval. *Drugs* », 79(6):675-679. 2019

- [227] Wattier JM. « Conventional analgesics and non-pharmacological multidisciplinary therapeutic treatment in endometriosis: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines ». *Gynecol Obstet Fertil Senol.*;46(3):248-255, 2018
- [228] Vidal, « Anastrozole : substance active à effet thérapeutique », 2014
- [229] U.S Food and drug « Aperçus des essais de médicaments: ORILISSA », disponible : [Aperçus des essais de médicaments : ORILISSA | FDA](#), 2018
- [230] ORILISSA® (elagolix) Essais cliniques, disponible : [ORILISSA® \(elagolix\) Essais cliniques](#), 2022
- [231] Taylor HS, Giudice LC, Lessey BA, et al « Traitement de la douleur associée à l'endométriose avec Elagolix, un antagoniste oral de la GnRH ». *N Engl J Med.* 6;377(1):28-40. 2017
- [232] Ysely | Agence européenne des médicaments (europa.eu), disponible : [Ysely | Agence européenne des médicaments \(europa.eu\)](#), mise à jour février 2023
- [233] Pohl O, Baron K, Riggs M, « Une analyse basée sur un modèle pour guider l'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'hormone de libération des gonadotrophines pour la gestion de l'endométriose ». *F. J Clin /Pharmac.*; 88(5):2359-2371. 2022
- [234] Markham A. « Relugolix: première homologation globale » . *Drogues.*79(6):675-679, 2019
- [235] J. Donnez, R.N. Taylor, H.S. Taylor « Suppression partielle de l'œstradiol : une nouvelle stratégie dans la prise en charge de l'endométriose ? » *Fertil Steril*, 107, p. 568-570, 2017
- [236] ClinicalTrial (Ziwig) « Validation multicentrique de la signature de miARN salivaire de l'endométriose », Identifiant ClinicalTrials.gov : NCT05244668
- [237] ClinicalTrial (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd) « Extension de l'étude sur l'efficacité et la sécurité de Linzagolix pour le traitement de la douleur associée à l'endométriose (EDELWEISS 6) », Identifiant ClinicalTrials.gov : NCT04335591, 2023
- [237] ClinicalTrial (Bayer), « Une étude pour vérifier si le médicament à l'étude BAY1128688 apporte un soulagement de la douleur aux femmes atteintes d'endométriose et, le cas échéant, pour avoir une première idée de la ou des doses qui fonctionnent le mieux (AKRENDO1) », Identifiant ClinicalTrials.gov : NCT03373422, 2019
- [238] Markham A. « Relugolix : première approbation mondiale ». *Drogues.* ;79(6):675-679. Avr 2019
- [239] EU Ryeqo (relugolix 40 mg, œstradiol 1,0 mg et acétate de noréthistérone 0,5 mg) – résumé des caractéristiques du produit. Disponible : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210716152087/anx_152087_en.pdf juillet 2021
- [240] Myovant Sciences Myfembree (relugolix, estradiol et acétate de noréthindrone) comprimés prescrivants des informations disponible : https://www.myovant.com/wp-content/uploads/2021/05/Approved-MYFEMBREE-PI-and-PPI_26May2021.pdf, 2021
- [241] Giudice LC, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC et al. « Une fois par jour, une polythérapie orale par relugolix versus placebo chez des patientes souffrant de douleurs associées à l'endométriose : deux études de phase 3, randomisées, en double aveugle (SPIRIT 1 et 2) ». *Lancet.* 27;400(10353):660. PMID : 35717987. Août 2022
- [242] ClinicalTrial (Myovant Sciences GmbH) « SPIRIT EXTENSION : Étude d'extension de l'efficacité et de l'innocuité de Relugolix chez les femmes souffrant de douleur associée à l'endométriose » - , Identifiant clinicalTrials.gov : NCT0365474, 2018, mise à jour juin 2022
- [243] ClinicalTrial (université de Mersi) « L'ézétimibe antilipidémique induit une régression des explants endométriosiques dans un modèle d'endométriose chez le rat », ClinicalTrials.gov, Identifiant ClinicalTrials.gov : NCT04844996, 2021

- [244] Leow HW, Koscielniak M, Williams L, et al. « Le dichloroacétate comme traitement possible de la douleur associée à l'endométriose : un essai clinique exploratoire ouvert à un seul bras (EPiC) ». Goujon de faisabilité pilote.;7(1):67, mars 2021
- [245] Ayako Nishimoto-Kakiuchi et al. « Un anticorps anti-IL-8 à action prolongée améliore l'inflammation et la fibrose dans l'endométriose ». Sci. trad. Med. 15,EABQ5858, 2023
- [246] Zamansky G, Withaker L. « Deux nouveaux traitements pour soulager l'endométriose ? » (franceinfo.fr), disponible : [Deux nouveaux traitements pour soulager l'endométriose ? \(francetvinfo.fr\)](#), 2023
- [247] Leow HW, Koscielniak M, Williams L et al. « Le dichloroacétate comme traitement possible de la douleur associée à l'endométriose : un essai clinique exploratoire ouvert à un seul bras (EPiC) ». Goujon de faisabilité pilote 12;7(1):67, . mars 2021
- [248] ClinicalTrial (Sanjay Agarwal, Université de Californie), « Étude pilote de l'antagoniste de l'IL-1 anakinra pour le traitement des symptômes liés à l'endométriose », Identifiant ClinicalTrials.gov : NCT03991520, 2021
- [249] ClinicalTrial (Amy DiVasta, MD, Hôpital pour enfants de Boston), « Cabergoline pour le traitement de la douleur chronique due à l'endométriose », Identifiant ClinicalTrials.gov : NCT03928288, 2022
- [250] ClinicalTrial (Amy DiVasta, MD, Hôpital pour enfants de Boston), « Traitement agoniste des récepteurs de la dopamine pour le soulagement de la douleur chez les femmes souffrant d'endométriose: une étude pilote », Identifiant ClinicalTrials.gov : NCT02542410
- [251] ClinicalTrial (r. Josep Lluís Carbonell i Esteve, Mediterranea Medica S. L) « Mifépristone 2,5, 5, 10 mg versus placebo dans le traitement de l'endométriose », Identifiant ClinicalTrials.gov : NCT02271958, 2014
- [252] Clinicaltrial (Centre clinique des National Institutes of Health) « La sécurité et l'efficacité de la chirurgie avec ou sans raloxifène pour le traitement de la douleur pelvienne causée par l'endométriose », identifiant ClinicalTrials.gov : NCT00001848, 2016
- [253] Horne AW, Ahmad SF, Carter R, et al. « Réutilisation du dichloroacétate pour le traitement des femmes atteintes d'endométriose ». Proc Natl Acad Sci U S A. 17;116(51):25389-25391., 2019
- [254] Hirschhaeuser F, Sattler U. G., Mueller-Klieser W., « Lactate: A metabolic key player in cancer ». Cancer Res. 71, 6921 à 6925, 2011
- [255] « Le rôle de l'IL-8 dans la réponse immunitaire », disponible : [Le rôle de l'IL-8 dans la réponse immunitaire | Monsystemeimmunitaire](#) , 2016
- [256] « Anakinra : substance active à effet thérapeutique », VIDAL, 2013, disponible : [Anakinra : substance active à effet thérapeutique - VIDAL](#)
- [257] DailyMed – « CABERGOLINE comprimé », disponible : [DailyMed - CABERGOLINE comprimé \(nih.gov\)](#) (nih.gov)
- [258] « Bévacicumab : substance active à effet thérapeutique » - VIDAL, 2019, disponible : [Bévacicumab : substance active à effet thérapeutique - VIDAL](#)
- [259] DiVasta AD, Stamoulis C, Gallagher JS, et al. «Traitement non hormonal pour l'endométriose : étude pilote randomisée, contrôlée par placebo, comparant la cabergoline à l'acétate de noréthindrone »24;2(4):454-461, 2021
- [260] ClinicalTrial (Centre Hospitalier Universitaire de la Réunion) « Contribution de la TEP (tomographie par émission de positrons) pour l'évaluation préopératoire des lésions symptomatiques de l'endométriose : TEP-ENDORUN (TEP-ENDORUN) », Identifiant ClinicalTrials.gov : NCT0483169, 2022
- [261] ClinicalTrials (Instituto Valenciano de Infertilidad, IVI VALENCIA) « Endométriose Patients sous traitement au quinagolide », ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00625950, 2009

- [262] Pellicer N, Galliano D, Herraiz S, et al. « Use of dopamine agonists to target angiogenesis in women with endometriosis », *Human Reproduction*, Volume 36, Issue 4, April 2021
- [263] Koskimies P, Gordon K, Andrea N. « F-042 - Expérience clinique initiale avec OG-6219, un inhibiteur de l'hydroxystéroïde (17- β) déshydrogénase 1 (HSD17 β 1) pour le traitement de l'endométriose » réunion scientifique annuelle du SRI, 2023
- [264] ClinicalTrials (Organon et Cie) « Une étude visant à étudier l'efficacité et l'innocuité de l'OG-6219 BID à 3 doses par rapport à un placebo chez des participantes âgées de 18 à 49 ans souffrant de douleurs modérées à sévères liées à l'endométriose », identifiant ClinicalTrials.gov : NCT05560646, 2022
- [265] « Substance active Danazol DANATROL 200 mg gél » VIDAL, 2022, disponible : [DANATROL 200 mg gél - VIDAL](#)
- [266] Fu J, Song H, Zhou M et al. « Les modulateurs des récepteurs de la progestérone contre l'endométriose », *Cochrane*, 2017
- [267] Van Hoesel MH, Chen YL, Zheng A et al. « Modulateurs sélectifs des récepteurs des œstrogènes (MSRE) chez les femmes atteintes d'endométriose prouvée par biopsie » *Cochrane*, 2021
- [268] Godin R., Marcoux V., « Vaginally Administered Danazol: An Overlooked Option in the Treatment of Rectovaginal Endometriosis? », *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, Volume 37, Issue 12, Pages 1098-1103, 2015
- [269] Cobellis L, Razzi S, Fava A, et al. « Un dispositif intra-utérin chargé de danazol diminue la dysménorrhée, la douleur pelvienne et la dyspareunie associées à l'endométriose ». *Fertil Stérile* ;82(1):239-40, 2004
- [270] ClinicalTrial (Université McMaster) « Combinaison d'ultrasons et de biomarqueurs pour diagnostiquer l'endométriose superficielle (SPGENDO) », Identifiant ClinicalTrials.gov : NCT05523284
- [271] Leonardi M, Robledo KP, Espada M, et al. « SonoPODography: A new diagnostic technique for visualizing superficiel endometriosis ». *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* ;254:124-131, 2020
- [272] A Fazel, KR Sinervo, JF Magrina, et al. "Endosearch: The International Clinical Trial to Test a Cluster of Biomarkers to Diagnose Endometriosis", *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, Volume 26, Issue 7, Supplement, Pages S90-S91, 2019