



HAL
open science

La prise en charge de la femme atteinte d'endométriose en PMA

Yamina Ouadah

► **To cite this version:**

Yamina Ouadah. La prise en charge de la femme atteinte d'endométriose en PMA. Sciences pharmaceutiques. 2021. hal-04517076

HAL Id: hal-04517076

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04517076v1>

Submitted on 22 Mar 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ
DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE
2021

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

le 28/09/2021, sur un sujet dédié à :

La prise en charge de la femme atteinte d'endométriose en
PMA

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Yamina OUADAH

né(e) le 24/03/1993

Membres du Jury

Président : Mme Béatrice FAIVRE, Professeur des Universités

Juges : M. François DUPUIS, Maître de conférences

Mme Amel BENMAHMOUD, Médecin

Mme Noémie ROUSSET, Pharmacien

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2020-2021

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Igor CLAROT

Vice-Président, Raphaël DUVAL

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Innovation pédagogique

Référente ADE

Référente dotation sur projet (DSP)

Référent vie associative

Aline BONTEMPS

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Marie-Paule SAUDER

Arnaud PALLOTTA

Responsabilités

Filière Officine

Filière Industrie

Filière Hôpital

Pharma Plus ENSIC

Pharma Plus ENSAIA

Pharma Plus ENSGSI

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Commission d'agrément des maîtres de stage

ERASMUS

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Pierre DIXNEUF
 Chantal FINANCE
 Marie-Madeleine GALTEAU
 Thérèse GIRARD
 Pierre LABRUDE
 Vincent LOPPINET
 Alain NICOLAS
 Janine SCHWARTZBROD
 Louis SCHWARTZBROD

Mariette BEAUD
 François BONNEAUX
 Gérald CATAU
 Jean-Claude CHEVIN
 Jocelyne COLLOMB
 Bernard DANGIEN
 Dominique DECOLIN
 Marie-Claude FUZELLIER
 Françoise HINZELIN
 Marie-Hélène LIVERTOUX
 Bernard MIGNOT
 Blandine MOREAU
 Dominique NOTTER
 Francine PAULUS
 Christine PERDICAKIS
 Marie-France POCHON
 Anne ROVEL
 Gabriel TROCKLE
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU
 Colette ZINUTTI

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
 Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

*Section
 CNU **

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS
 HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Alexandre HARLE ^H	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Loïc REPPPEL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER ^H	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT ^H	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND ^H	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN ^H	86	Chimie thérapeutique
Cédric BOURA ^H	86	Physiologie
Sandrine CAPIZZI	87	Parasitologie
Antoine CAROF	85	Informatique
Frédérique CHANGEY	87	Microbiologie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Natacha DREUMONT ^H	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY ^H	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS ^H	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER ^H	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD ^H	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT ^H	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

ENSEIGNANTS (suite)Section
CNU *

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD ^H	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN ^H	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER ^H	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Arnaud PALLOTTA	85	Bioanalyse du médicament
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL ^H	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET ^H	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER ^H	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT ^H	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIUO ^H	87	Biochimie et Biologie moléculaire

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET 86 Pharmacie clinique

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD 11 Anglais

^H Maître de conférences titulaire HDR

* Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DE GALIEN

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

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

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

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

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

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

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A la présidente du jury, Mme la Professeure Béatrice Faivre,

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression sincère de mon plus grand respect et toute ma reconnaissance.

A mon directeur de thèse, Mr François Dupuis,

Merci pour votre accompagnement tout au long de ce travail, merci pour vos conseils et votre patience. Veuillez accepter toute ma gratitude.

A ma co-directrice de thèse, Docteur Amel Benmahmoud,

Merci Amel d'avoir accepté de suivre mon travail. Merci pour ta bonne humeur, merci pour ta bienveillance, merci aussi pour le partage de toutes tes connaissances. Travailler avec toi a été un honneur et je te remercie profondément.

A Mme Noémie Rousset,

Merci ma Noush d'avoir accepté de faire partie de mon jury avec tant d'enthousiasme. Merci pour tes mots gentils et tes encouragements. Merci d'avoir partagé tous les bons et les moins moments de ces dernières années. Une de mes plus grandes joies est de te compter parmi mes proches amies.

A mes parents,

Sans qui rien n'aurait été possible. Je vous exprime ici toute ma gratitude et ma reconnaissance. Votre soutien et votre amour n'ont jamais été que les piliers de ce que je suis aujourd'hui. Un jour peut-être vous rendrais-je aussi fière que je le suis de vous avoir pour parents. Que Dieu vous garde auprès de moi le plus longtemps possible.

A mes sœurs,

A nous, les filles du Docteur March. A mes modèles de gentillesse, de réussite et de bienveillance. Merci pour tout, pour les fous rires, pour le soutien, merci pour les pyjamas party et l'aquagloss à la maison. J'ai partagé mille vies avec vous. Veuillez trouver dans ces quelques phrases tout l'amour que je vous porte (jusqu'aux étoiles).

A Dylan,

Puisses-tu grandir et apprendre autant que j'ai appris de ce monde. Garde ton regard émerveillé et curieux car au fond c'est toi qui me donne une leçon de vie chaque jour.

A mes neveux et nièces,

Puissiez-vous un jour lire ce travail et ces quelques mots avec fierté. Une de mes plus grandes joies est de vous regarder grandir.

A mes oncles,

A vous, mes oncles. Je suis riche de votre amour et de votre éducation, merci de m'avoir guidée et aidée à grandir. Les souvenirs se bousculent quand je pense à chacun d'entre vous, je suis chanceuse de vous avoir.

A mes tantes,

A vous mes tantes, merci pour les confidences, merci pour la complicité. J'espère un jour au moins un peu vous ressembler.

A mes cousins,

Peut-être qu'un jour nous irons finalement à Poudlard, en attendant, merci d'avoir fait de ma vie un terrain de jeu aux infimes possibilités.

A mes cousines,

Prenez le temps de grandir, la vie est bien assez belle pour en profiter pleinement. Vous aurez toujours une sœur en moi.

A mon grand-père,

Qui m'a inculqué l'importance du savoir et du travail. Ta force m'inspire chaque jour qui passe.
Merci pour ta bénédiction et ton amour. Je suis fière d'être ta petite fille.

A ma grand-mère,

A qui je dédie ce travail.

A toi, Henna, merci de m'avoir transmis ton savoir, ta force et ton courage, merci pour tes douces paroles, merci pour ton soutien indéfectible tout au long de mes études. Je te dédie chacun des mots de cette thèse et espère que de là où tu es, tu es fière de moi.

Allah y rahmek.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	13
LISTE DES ILLUSTRATIONS	14
LISTE DES TABLEAUX	16
INTRODUCTION	17
Partie I : Système reproducteur féminin.....	19
I.1 Anatomie	19
I.1.1 Appareil génital externe	19
I.1.2 Appareil génital interne.....	20
I.2 Cycle menstruel.....	21
I.2.1 Hormones	22
I.2.2 Le cycle ovarien	25
I.3 Le cycle utérin.....	29
I.3.1 Fécondation.....	33
I.3.2 Cycle hormonal.....	35
I.4 Syndrome prémenstruel.....	37
Partie II : L'endométriose	39
II.1 Introduction.....	39
II.1.1 Définition	39
II.1.2 Lésions	40
II.1.3 Mécanismes pathogéniques et physiopathologie.....	44
II.2 Epidémiologie et facteurs de risque.....	52
II.2.1 Prévalence générale	52
II.2.2 Facteurs de risque	52
II.2.3 Facteurs protecteurs	53
II.3 Clinique : manifestations cliniques.....	54
II.3.1 Symptômes.....	54
II.4 Diagnostic	59
II.4.1 Examen clinique.....	59
II.4.2 Examen paraclinique	62
II.4.3 Prise en charge thérapeutique	64
Partie III : Prise en charge de l'infertilité induite par l'endométriose	68
III.1 Endométriose et infertilité	68
III.1.1 Rappel.....	68

III.1.2	Exploration de la fertilité chez une femme endométriosique ayant un désir d'enfant	70
III.2	Stratégie de prise en charge de l'infertilité induite par endométriose.....	74
III.2.1	Traitement chirurgical	74
III.2.2	Assistance Médicale à la Procréation.....	83
III.2.3	Stratégie de prise en charge de l'infertilité chez la femme endométriosique	96
III.2.4	Existe-t-il une alternative médicamenteuse à la chirurgie et la PMA pour traiter l'infertilité induite par l'endométriose ?	100
Partie IV	Impact sociétal de l'endométriose et de sa prise en charge.....	101
IV.1	Retentissement psychologique de la maladie.....	101
IV.2	Retentissement psychologique du parcours de PMA sur la femme	102
IV.3	Aspect médico-économique.....	103
CONCLUSION GENERALE	105
ANNEXES.....	117
RESUME	122

LISTE DES ABREVIATIONS

17 β -HSD : 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase
ABM : Agence de Biomédecine
ADN : Acide Désoxyribonucléique
AFS : American Fertility Society
AMH : Hormone Anti-Müllérienne
AMP : Assistance Médicale à la Procréation
ASRM : American Society of Reproductive Medicine
CFA : Compte de Follicules Antraux
EFI : Endometriosis Fertility Index
EHP-30 : *Endometriosis Health Profile-30*
EN : Echelle Numérique
EPP : Endométriose Profonde sous-Péritonéale
ESHRE : European Society of Human Reproduction and Embryology
EVA : Echelle Visuelle Analogique
FIV : Fécondation *In Vitro*
FSH : Follicle-Stimulating Hormone
GnRH : Gonadotropin-Releasing Hormone
HAS : Haute Autorité de Santé
hCG : human Chorionic Gonadotropin
ICSI : Injection IntraCytoplasmique de Spermatozoïde
IIU : Insémination Intra-Utérine
IL-10 : Interleukine 10
IL-13 : Interleukine 13
IL-6 : Interleukine 6
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
LH : Luteinizing Hormone
MMP : Matrix Mettaloproteinase
NK : Natural Killer
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PMA : Procréation Médicalement Assistée
ROS : Reactive Oxygen Species
SIU : Système intra-utérin
SPM : Syndrome Prémenstruel
TGF β : Transforming Growth Factor
TSH : Thyréostimuline
VEGF : Facteur de croissance endothélial vasculaire

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Organes génitaux interne de la femme ⁵	21
Figure 2 : La folliculogénèse par étape ⁶	25
Figure 3 : Structure d'un follicule pré-antral.....	26
Figure 4 : Dynamique de la folliculogénèse. Recrutement - Sélection - Dominance (Fenêtre de FSH) ¹⁵	27
Figure 5 : Structure d'un ovaire. (a) L'ovaire a été sectionné pour montrer les follicules situés à l'intérieur. Notez que l'ovaire ne referme pas toutes ses structures au même moment. (b) Photomicrographie d'un follicule ovarique mûr (x60).....	29
Figure 6 : Modification physiologiques utérines au cours du cycle.....	30
Figure 7: Cycle ovarien et endométrial, de la folliculogénèse à l'implantation. 1 : fécondation ; 2 : fusion ; 3 : Zygote à 2 pronucleii ; 4 : division et morula ; 5 : stade blastocyste ; 6 : implantation ^{13,14}	34
Figure 8 : Régulation hypothalamiques et hypophysaire de la sécrétion ovarienne et feedback. GnRH : gonadotrophin releasing hormone ; FSH : follicle stimulating hormone ; LH : luteinizing hormone ; CJ : corps jaune ; E ₂ : oestradiol ; P : progestérone. + : action stimulatrice; - action inhibitrice. ¹⁴	36
Figure 9: Profils hormonaux au cours du cycle menstruel. FSH : Follicle Stimulating Hormone ; LH : Luteinizing Hormone. ¹³	37
Figure 10 : Endométriose péritonéale avec lésions endométriosiques bleutées et lésions endométriosiques actives (hémorragiques pendant les règles) ³⁹	42
Figure 11 : Endométriose pelvienne profonde (vue à la coelioscopie) ⁴²	42
Figure 12: Visualisation du kyste et liquide chocolat qui s'en écoule après la lyse du kyste ⁴³	43
Figure 13 : Association des théories physiopathologique pour expliquer les formes endométriosique. CRV : endométriose de la cloison rectovaginale ; EPP : endométriose pelvienne profonde ; EO : endométriose ovarienne ; EPS : endométriose pelvienne superficielle ²⁶	47
Figure 16: Les cinq douleurs de l'endométriose (5d) ⁵²	55
Figure 17: Examen de première intention à la recherche d'une endométriose ⁹⁴	59
Figure 18 : Echelle Numérique (EN) ⁹⁶	60
Figure 19 : Echelle Visuelle Analogique (EVA) ⁹⁶	60
Figure 20 : Examens de deuxième intention à la recherche d'une endométriose ⁹⁴	63
Figure 21: Facteurs étiologiques de l'endométriose aux différentes périodes de la vie d'une femme. ¹⁰⁴	68
Figure 22: Mécanismes liés à l'endométriose ayant un impact négatif sur la fertilité féminine.....	69
Figure 23: Comptage de 1 à 13 des follicules antraux par échographie bidimensionnelle, image de l'ovaire avec présence de plusieurs follicules ¹⁰⁷	71
Figure 28 : Calcul de l'EFI ¹²¹	81
Figure 29 : Protocole de stimulation ovarienne mono ou paucifolliculaire en insémination intra-utérine. UI/j : Unité Internationale/jour ; FSH : Follicle Stimulating Hormone ; hMG : human Menopausal Gonadotrophin ; pg/mL : picogramme par millilitre ; IIU : Insémination Intra Utérine ; E ₂ : œstradiol ; hCG : human Chorionic Gonadotrophin.....	86
Figure 30 : Schéma du processus d'insémination intra utérine ¹²⁸	86
Figure 31: Les différentes étapes de la FIV/ICSI.....	87
Figure 32: Ponction ovocytaire par voie endovaginale guidée par sonde échographique ¹²⁷	88
Figure 33:Principe de la Fécondation In Vitro ¹³¹	89
Figure 34 : Principe de l'iCSI : microinjection en fécondation assistée ¹³¹	89

Figure 35 : Schéma de protocole agoniste long ou ultra long UI/j : Unité Internationale/jour ; FSH : Follicle Stimulating Hormone ; ICSI : Injection Intra Cytoplasmique de Spermatozoïdes ; E ₂ : oestradiol ; hMG : human Menopausal Gonadotrophin ; hCG : human Chorionic Gonadotrophin ¹³¹	91
Figure 36: Schéma de protocole agoniste court UI/j : Unité Internationale/jour ; FSH : Follicle Stimulating Hormone ; ICSI : Injection Intra Cytoplasmique de Spermatozoïdes ; E ₂ : oestradiol ; hMG : human Menopausal Gonadotrophin ; hCG : human Chorionic Gonadotrophin ¹³¹	92
Figure 37: schéma de protocole antagoniste UI/j : Unité Internationale/jour ; FSH : Follicle Stimulating Hormone ; ICSI : Injection Intra Cytoplasmique de Spermatozoïdes ; E ₂ : oestradiol ; hMG : human Menopausal Gonadotrophin ; hCG : human Chorionic Gonadotrophin ¹³¹	93
<i>Figure 38: Tableau décisionnel de prise en charge des lésions endométriosiques minimales à légères chez la femme en désir d'enfant. FIV : fécondation in vitro ; GnRH : Gonadotrophin Releasing Hormone ; ICSI : Injection Intra Cytoplasmique de Spermatozoïdes ; IIU : Insémination Intra Utérine⁹²</i>	<i>97</i>
Figure 39 : Tableau décisionnel de prise en charge des lésions endométriosiques modérée à sévère chez la femme en désir d'enfant. FIV : fécondation in vitro ; GnRH : Gonadotrophin Releasing Hormone ; ICSI : Injection Intra Cytoplasmique de Spermatozoïdes ; EFI : Endometriosis Fertility Index ¹⁰⁵	99

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Les huit variantes génétiques significatives associées à l'endométriose.	51
Tableau II : Symptômes courants de l'endométriose et taux d'occurrence ⁷⁷	54
Tableau III : Valeurs de référence des paramètres spermatique selon l'OMS ¹⁰⁹	73
Tableau IV : Bilan clinique et paraclinique chez les femmes infertiles atteintes d'endométriose ¹⁰⁶	73
Tableau V : Liste des critères anatomiques et fonctionnels entrant en compte dans le calcul du Least Function score ¹²²	80
Tableau VI : Calcul du Least Function Score ¹²²	81

INTRODUCTION

L'endométriose est une maladie qui touche une femme sur dix en France. Malgré cette prévalence forte, elle reste encore une maladie sous diagnostiquée et mal connue du grand public.

L'endométriose est une maladie chronique, multifactorielle dont la physiopathologie reste encore soumise à de nombreuses interrogations. Elle est caractérisée par la présence de glandes ou de tissu de stroma endométrial (tissu utérin) en dehors de l'utérus et associée à de nombreux symptômes dont les plus fréquents sont les douleurs (dysménorrhées, dyspareunies, dysuries etc....) et l'infertilité.

Dans les études, on retrouve 30 à 50% des femmes atteintes d'endométriose infertiles, tandis que 20 à 50% des femmes infertiles en sont atteintes. Cette infertilité induite par l'endométriose nécessite une prise en charge pluridisciplinaire et en concertation avec le couple car les possibilités sont à la fois nombreuses et restreintes en fonction du profil de la patiente et des caractéristiques de sa maladie.

Des traitements hormonaux et chirurgicaux peuvent être proposés pour prendre en charge la douleur, mais chez la femme endométriosique infertile et en désir d'enfant la stratégie thérapeutique doit prendre en compte plus largement le projet de la patiente et notamment proposer un parcours en Assistance Médicale à la procréation (AMP).

Quelle est la stratégie à adapter dans ce cas de figure ? Comment l'équipe médicale et biologique doit être appréhender la prise en charge de cette patiente ? Quelle est la meilleure technique pour obtenir une grossesse ? Doit-on privilégier la chirurgie ou l'AMP en première intention ?

C'est l'objet de ce travail qui entreprend de proposer, en fonction du stade de la maladie, des stratégies thérapeutiques adaptées à la conception d'un enfant chez la femme dont l'infertilité est induite par l'endométriose.

Nous explorerons dans un premier temps le système de reproduction « normal » chez la femme et les fluctuations hormonales complexes qui régissent les cycles de la femme. Puis dans un second temps, nous définirons l'endométriose et tenterons d'éclaircir son mécanisme d'action. Nous présenterons également les caractéristiques de la maladie tels que les symptômes et les conséquences qu'elle peut avoir sur la vie des femmes atteintes d'endométriose, puis terminerons avec les traitements qui sont proposées à ces femmes pour améliorer leur qualité de vie, ou tout du moins diminuer les douleurs liées à la maladie.

Enfin dans une troisième partie, nous proposerons de faire l'état des lieux des techniques proposées à la femme atteinte d'endométriose en désir d'enfant. Forts de ces informations,

nous entreprendrons de proposer un arbre décisionnel par stade de la maladie afin d'obtenir, selon les données actuelles, les meilleures chances de grossesse.

Nous finirons par nous intéresser à l'impact qu'a l'endométriose d'un point de vue sociétal, d'abord sur le retentissement psychologique que peut avoir la maladie ou le parcours en AMP que suivent les femmes infertiles, puis sur l'impact économique en France.

Partie I : Système reproducteur féminin

I.1 Anatomie

I.1.1 Appareil génital externe

L'appareil génital externe féminin est composé de plusieurs organes génitaux aussi communément appelés la vulve. La vulve est composée du mont du pubis, des grandes lèvres, des petites lèvres, du vestibule, du clitoris et des glandes vulvaires.¹

Le mont du pubis, aussi appelé mont de Vénus, consiste en la zone couverte de poils en regard de la symphyse pubienne.

Les grandes lèvres, sont les deux protubérances latérales, qui se rejoignent en haut avec le clitoris. Elles sont recouvertes de poils dans leur face externe et sont lisses et humides dans leur face en contact avec les petites lèvres. Elles font environ 2 cm d'épaisseur et délimitent la fente vulvaire.

Les petites lèvres sont deux replis cutanés bordant le vestibule, richement innervées et se trouvant à l'intérieur des grandes lèvres. Elles font environ 3 mm d'épaisseur. Leurs extrémités postérieures se rejoignent pour former le frein vulvaire, et les extrémités antérieures se réunissent pour former le prépuce (ou capuchon clitoridien) au-dessus du clitoris et le frein clitoridien en dessous de ce dernier.^{1,2}

Le clitoris est considéré comme un organe externe mais en réalité, seul le gland de ce dernier est visible de l'extérieur à l'extrémité antérieure des petites lèvres. C'est un organe hautement sensible constitué de deux piliers, d'un corps et d'un gland. Les deux piliers prennent racine sur les branches ischiopubiennes et se rejoignent en haut pour former le corps du clitoris, qui se replie sur lui-même en boomerang, se tourne vers le bas et prend ainsi le nom de coude du clitoris. Il se termine ensuite par le gland. Les bulbes du clitoris, de part et d'autre du vagin forment les marges latérales de la base de la pyramide qu'est le clitoris.^{1,3}

Enfin les glandes vulvaires, participant notamment à la lubrification lors du rapport sexuel, sont composées des glandes mineures, des glandes para-urétrales, des glandes vestibulaires majeures.

Les glandes mineures ou sudoripares se trouvent à la surface des grandes lèvres.

Les glandes para-urétrales, ou anciennement glandes de Skène, sont en regard de la face antérieure du vagin. Ces glandes émettent un liquide à l'orgasme.

Les glandes vestibulaires majeure ou glandes de Bartholin permettent la lubrification du vagin lors d'un rapport sexuel. Elles se trouvent à la base des petites lèvres.^{1,4}

I.1.2 Appareil génital interne

L'appareil génital interne est constitué du vagin, de l'utérus, des trompes de Fallope et des ovaires. Ces organes génitaux sont dédiés à la reproduction.

D'abord le vagin, dont l'ouverture se nomme le vestibule vulvaire, est une cavité virtuelle au repos destiné à accueillir le pénis lors du rapport sexuel. Il se trouve entre l'urètre, en avant, et le rectum, en arrière. Il fait 8 cm de long pour la paroi antérieure et 10 cm de long pour la paroi postérieure (dont la partie supérieure est séparée du rectum par le cul-de-sac de Douglas). Son extrémité supérieure, appelée le fornix vaginal est fixé sur le col utérin. Son extrémité inférieure consiste en l'orifice vaginal, porte d'entrée du vagin, fermé par l'hymen chez la femme vierge.^{1,2,4}

L'utérus est un organe creux et musculaire qui a la forme d'une poire inversée. A l'extérieur, on distingue le corps de l'utérus du col de l'utérus, séparés tous deux par l'isthme utérin. En interne, la cavité utérine est triangulaire et débouche, en bas sur le canal cervical. La cavité utérine, de 55 mm en moyenne chez la nullipare, est destinée à accueillir l'œuf fécondé pendant la grossesse. La cavité utérine augmente de 10 mm chez la multipare et ses parties supérieures latérales débouchent sur les canaux tubaires. Se distingue le myomètre, partie musculaire (lisse) de l'utérus, de l'endomètre, tunique cellulaire interne de ce dernier.

Les trompes de Fallope qui mesurent entre 10 à 12 cm, font le lien entre l'utérus et l'ovaire. Elles se composent de plusieurs parties ; la partie utérine, l'isthme portion la plus longue de ces trompes, l'ampoule qui mesure près de 9mm de diamètre et qui fait office de « chambre de fécondation », et l'infundibulum. Ce dernier se termine sur une série d'environ 10 à 15 franges. Les trompes de Fallope sont liées aux ovaires par le biais du ligament large.^{1,5}

Enfin les organes qui terminent ce système reproducteur sont les ovaires. L'ovaire est une glande sexuelle paire, ovale, d'1 cm d'épaisseur, 4 cm de long et 2 cm de large.¹ C'est un organe qui va être clé dans le cycle menstruel de la femme, la grossesse et dans la libération d'hormones sexuelles (*figure 1*).

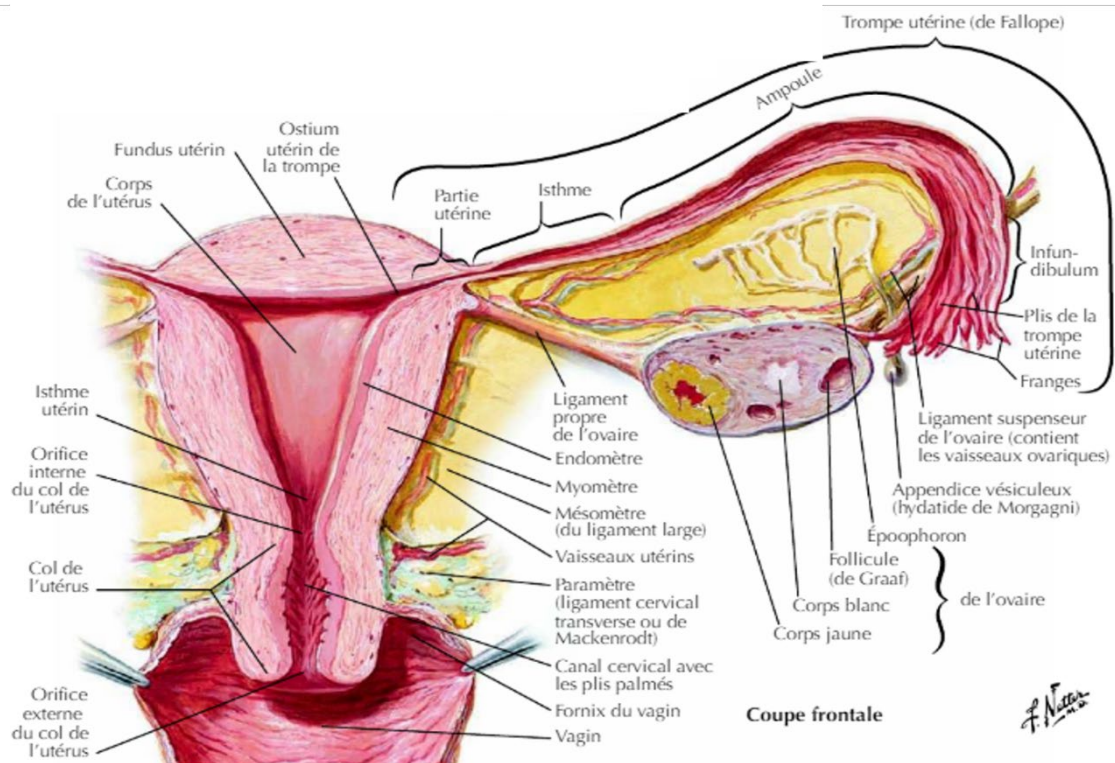


Figure 1 : Organes génitaux interne de la femme⁵

1.2 Cycle menstruel

Le cycle menstruel correspond à l'ensemble des phénomènes se produisant entre deux écoulements de sang chez la femme. Périodique, il dure en moyenne 28 +/- 4 jours, d'où son nom (du latin, *menstrua*, de *mensis*, mois). Le premier jour du cycle est marqué par un écoulement sanguin normal engendré par la desquamation de l'endomètre, lui-même provoqué par la régulation hormonale. Ce cycle menstruel commence à la puberté et marque l'entrée de la femme dans la phase dite « reproductive », puisque la fonction première du cycle est de préparer le corps féminin à l'accueil d'un ovule fécondé. Les premières règles apparaissent environ à l'âge de 12-13 ans et se termineront des années plus tard aux alentours de 50 ans, à la ménopause, marquant ainsi la fin de la période reproductive féminine.

Le cycle est marqué par deux phases, séparées par l'ovulation ; la phase folliculaire, qui aura pour but de développer un follicule dominant, et la phase lutéale^{6,7} qui correspond au développement du corps jaune.

I.2.1 Hormones

Différentes hormones sont indispensables au bon déroulement du cycle menstruel chez la femme et assurent la bonne communication entre l'ovaire, l'utérus et l'axe hypothalamo-hypophysaire, essentiels au cycle menstruel.

D'une part des hormones glycoprotéiques synthétisées par l'hypophyse ; les gonadotrophines (FSH Follicle-Stimulating Hormone, LH Luteinizing Hormone) et d'autre part des hormones stéroïdiennes (progestérone et oestrogènes) synthétisées par l'ovaire.⁸

I.2.1.1 GnRH (gonadotropin-releasing hormone)

La synthèse des hormones indispensables à la préparation de l'organisme féminin à la fécondation commence par l'hypothalamus.

En effet, c'est l'hypothalamus qui va synthétiser la GnRh, grâce à un réseau neuronal de 2000 neurones, appelé « générateur hypothalamique de GnRH », et la sécréter au niveau de son éminence médiane dans le sang portal hypothalamo-hypophysaire.

Cette hormone hypothalamique va aller se lier aux récepteurs de la GnRH présent dans l'antéhypophyse (un des deux lobes de l'hypophyse). La GnRH va stimuler la synthèse et la sécrétion des gonadotrophines.

La GnRH est un décapeptide sécrété par l'hypothalamus de façon pulsatile, la fréquence de la pulsativité de la GnRH dépend sensiblement de la phase de cycle dans laquelle se trouve la femme ; une pulsation toutes les heures ou toutes les heures et demi en phase folliculaire, une pulsation toutes les deux heures ou plus en phase lutéale. Une sécrétion continue de GnRH en revanche, inhibe la sécrétion d'hormone gonadotropes.^{6,8,9}

I.2.1.2 Les gonadotrophines

Les gonadotrophines que sont la FSH et la LH sont des glycoprotéines sécrétées par les cellules gonadotropes hypophysaires présentes dans l'hypophyse. Elles sont composées d'une partie identique commune à la FSH, la LH mais aussi à la TSH (Thyréostimuline) et l'hCG (human Chorionic Gonadotropin) ; la sous-unité α . La sous-unité β spécifique qui leur confère leur activité biologique, est composée de 118 acides aminés pour la FSH et de 121 acides aminés pour la LH. La LH et la FSH sont sécrétées de façon pulsatile car elles sont la réponse au stimulus sécrétoire de la GnRH sur l'hypophyse.^{6,8}

1.2.1.2.1 La FSH (Follicle-Stimulating Hormone)

Le rôle de la FSH va être différent en fonction de la période du cycle menstruel.

La FSH va être essentielle durant la phase folliculaire du cycle, en effet c'est l'augmentation de la sécrétion de FSH en phase folliculaire qui va induire la croissance et la maturation du follicule dominant.

De plus, des récepteurs à la FSH sont présents sur les cellules de la granulosa de l'ovaire. La FSH va donc s'y fixer et réguler la sécrétion d'œstrogènes et plus particulièrement d'œstradiol, en stimulant l'activité aromatasase des cellules de la granulosa (et ainsi provoquer la conversion des androgènes de la thèque en œstrogènes). C'est également la FSH qui va induire les récepteurs à LH sur les cellules de la granulosa.^{6,8,10,11}

1.2.1.2.2 La LH (Luteinizing Hormone)

Les récepteurs de la LH sont présents, chez la femme, sur les cellules de la thèque interne et de la granulosa (à partir du stade pré ovulatoire). En phase folliculaire, la LH va induire la production d'androgènes par les cellules de la thèque afin qu'ils puissent être transformés en œstrogènes.

La LH va avoir un rôle prépondérant au moment de l'ovulation dans le cycle menstruel. En effet, elle va induire la rupture folliculaire par l'activation d'une cascade pro-inflammatoire et la reprise de la méiose de l'ovocyte^{8,12}.

Enfin dans la deuxième partie de cycle, la LH va induire la sécrétion de progestérone et va être primordiale dans le développement du corps jaune et dans son maintien en phase lutéale^{6,8}.

1.2.1.3 Les hormones ovariennes

1.2.1.3.1 Œstrogènes

La production d'œstrogènes se fait par l'ovaire. En effet, la LH va stimuler la production des androgènes par la thèque interne (qui se fait à partir du cholestérol). Ces androgènes seront eux-mêmes aromatisés en œstrogènes par les cellules de la granulosa (sous le contrôle de la FSH).⁶

Le taux d'œstradiol fluctue durant tout le cycle, et ses modifications vont influencer la sécrétion des gonadotrophines par le biais d'un rétrocontrôle qui peut être négatif ou positif comme au moment du pic ovulatoire.⁸

Le taux d'œstradiol dans le sang va augmenter pendant environ une semaine en début de cycle et, 36h après le niveau maximal d'œstradiol dans le sang, un pic de LH surviendra et sera immédiatement suivi par l'ovulation.⁶

Les œstrogènes vont avoir un effet cible sur les organes périphériques à savoir ; le myomètre, le vagin, les trompes, etc... afin de préparer l'appareil génital à une éventuelle fécondation en stimulant la croissance cellulaire des glandes mammaires par exemple.

Les œstrogènes vont induire une prolifération cellulaire dans les couches du vagin et la diminution de son pH, baissant ainsi le nombre de leucocytes et de bactéries. La glaire cervicale sera filante sous l'effet oestrogénique, alcaline et abondante permettant ainsi l'ascension des spermatozoïdes. Enfin, au niveau de l'utérus, les œstrogènes vont induire l'augmentation de l'épaisseur du myomètre et induire son excitabilité, ainsi que la préparation de l'endomètre à la nidation en provoquant sa prolifération et sa forte vascularisation, ils vont aussi avoir une action sur la multiplication des tubes glandulaires. Les œstrogènes vont également augmenter l'activité ciliaire des trompes. Au niveau des récepteurs, elles vont faire apparaître leurs propres récepteurs au niveau de l'endomètre mais également faire apparaître les récepteurs à la progestérone au niveau du myomètre.^{7,13}

1.2.1.3.2 Progestérone

Après l'ovulation, le corps jaune va apparaître. Ainsi la progestérone va être sécrétée par les cellules dérivées de la granulosa (cellules lutéales) du corps jaune, sous l'influence de la LH dans la deuxième partie du cycle.^{8,13}

La progestérone va avoir une action glandulaire et ainsi provoquer la sécrétion d'un liquide épais riche en glycogène et en aminoacides dans la lumière glandulaire. La progestérone va également être décisive dans le développement des artérioles en artères spiralées (plus épaisses) et la différenciation des cellules de l'endomètre (la décidualisation). Elle va également avoir un effet antioestrogénique et antiprolifératif sur les glandes et sur le stroma. En outre, la progestérone va optimiser les conditions d'implantation dans l'utérus en ajustant la réceptivité de l'endomètre et en prévenant toute contraction du myomètre qui serait délétère pour l'œuf.⁷

La progestérone, à l'instar de l'œstradiol aura une fonction de rétrocontrôle pendant la deuxième phase du cycle sur la FSH et la LH.⁸

1.2.2 Le cycle ovarien

Le cycle menstruel est soumis aux régulations hormonales et aux rétrocontrôles réalisés par les hormones ovariennes. Ainsi le cycle ovarien correspond à toutes les variations hormonales et les changements qui se produisent au niveau des gonades féminines et peut être décrit en trois phases : la phase folliculaire qui commence au début des règles, l'ovulation et la phase lutéale qui se termine avec l'arrivée des menstruations.

1.2.2.1 Phase folliculaire

La folliculogénèse est l'ensemble des processus aboutissant à la formation du follicule pré ovulatoire de De Graaf à partir des follicules quiescents primordiaux et primaires (*figure 2*).

Chez la femme, on constate la présence de très nombreux follicules primordiaux très tôt in utero (dès le quatrième mois de grossesse). Chaque ovaire, in utero va contenir un pool de follicules primordiaux quiescents qui ne va cesser de décroître et ce, jusqu'à la ménopause. Ainsi, à la naissance, chaque ovaire contient environ 1 à 2 million de follicules primordiaux et plus que 500 000 à la puberté.^{6,14} Ce pool de follicules primordiaux correspond à la réserve ovarienne.

La folliculogénèse se compose de plusieurs étapes en commençant par le recrutement. Le recrutement est la phase qui permet aux follicules primordiaux d'entrer en développement afin d'atteindre le stade folliculaire primaire d'abord, puis secondaire et enfin pré-antral, au bout de quelques mois. Cette étape de la croissance folliculaire est indépendante de la FSH et la LH et concerne un pool d'environ 500 follicules primordiaux.⁶

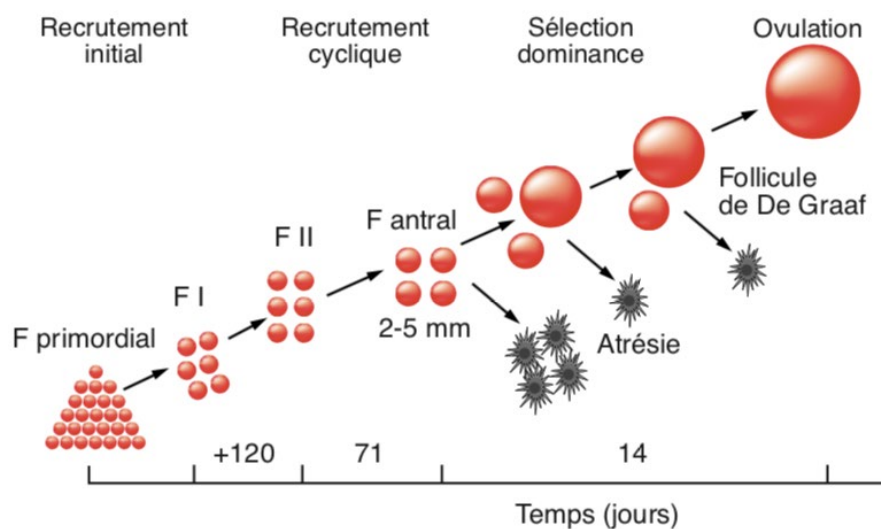


Figure 2 : La folliculogénèse par étape⁶

Après cette phase de recrutement, le follicule va entrer en phase de croissance basale. Ainsi il va croître jusqu'à une taille de 2 mm environ par la prolifération des cellules de la granulosa et par l'augmentation de la taille de l'ovocyte qui va s'entourer d'une couche glycoprotéique ; la zone pellucide. Puis le passage du follicule primaire au follicule secondaire se fait dès l'apparition d'une seconde couche de cellule de la granulosa, des jonctions communicantes persistent entre l'ovocyte et les cellules de la granulosa (toutes deux séparées par la zone pellucide). Le follicule secondaire va ensuite évoluer vers le stade de follicule préantral avec l'apparition des premières cellules de la thèque interne et l'augmentation de son diamètre (de 120 à 150 μm)¹⁴. La thèque interne est séparée des cellules de la granulosa par la lame basale. (*Figure 3*). Pendant son développement, le follicule préantral va devenir le follicule « à antrum » dès lors qu'il va voir se former une cavité remplie d'un liquide (qui se rapproche du plasma sanguin) produit par la granulosa à l'intérieur du follicule ; la cavité antrale. Vont alors apparaître des récepteurs à la FSH sur les cellules de la granulosa et l'œstradiol sera synthétisé par les cellules de la thèque. A ce stade, la couronne de cellules granuleuse devient le cumulus oophorus et le follicule mesure jusqu'à 2mm de diamètre. L'ovaire contient tous les types de follicules jusqu'à cette taille de 2mm et ce, tout au long du cycle menstruel féminin. Au début de la phase folliculaire, chaque ovaire contient un stock de ces follicules à antrum au sein duquel sera sélectionné le follicule destiné à ovuler.^{6,14}

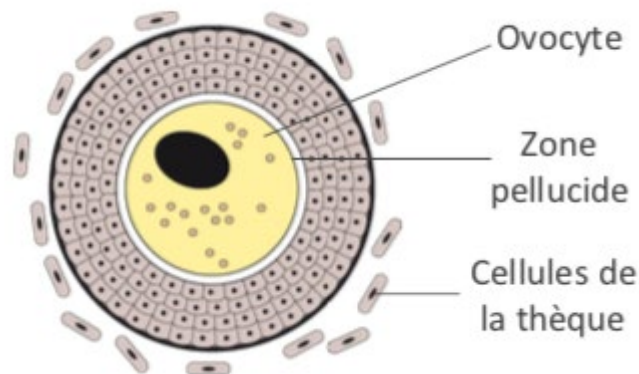


Figure 3 : Structure d'un follicule pré-antral

La deuxième phase de la folliculogénèse correspond à la phase de sélection du follicule dominant. Elle va se caractériser par l'émergence d'un des follicules, et l'atrésie de tous les autres follicules (qui sont au même stade de développement). Elle débute à la fin de chaque

cycle menstruel et dépend de la LH et la FSH. L'augmentation du taux de FSH permet le recrutement de plusieurs follicules antraux. La FSH va avoir un rôle essentiel dans :

- La prolifération des cellules de la granulosa
- La production d'œstradiol,
- L'expression du récepteur LH sur les cellules de la granulosa
- L'empêchement de l'atrésie folliculaire.

Ensuite c'est l'effet combiné de la FSH et du seuil de sensibilité à la FSH très bas du follicule qui va permettre la sélection de ce dernier comme le follicule dominant. On appelle ce phénomène « fenêtre de sensibilité à FSH ». En effet, le follicule dont le seuil de FSH sera le plus bas émergera le premier de la cohorte folliculaire suivi par les autres selon leur gradient de sensibilité à la FSH.¹⁴

En milieu de phase folliculaire, les taux plasmatiques de FSH diminuent et passent sous le seuil de sensibilité de chacun des follicules de la cohorte, ce, sous l'influence du rétrocontrôle exercé par les sécrétions folliculaires : la fenêtre de sensibilité de FSH se ferme (*figure 4*).

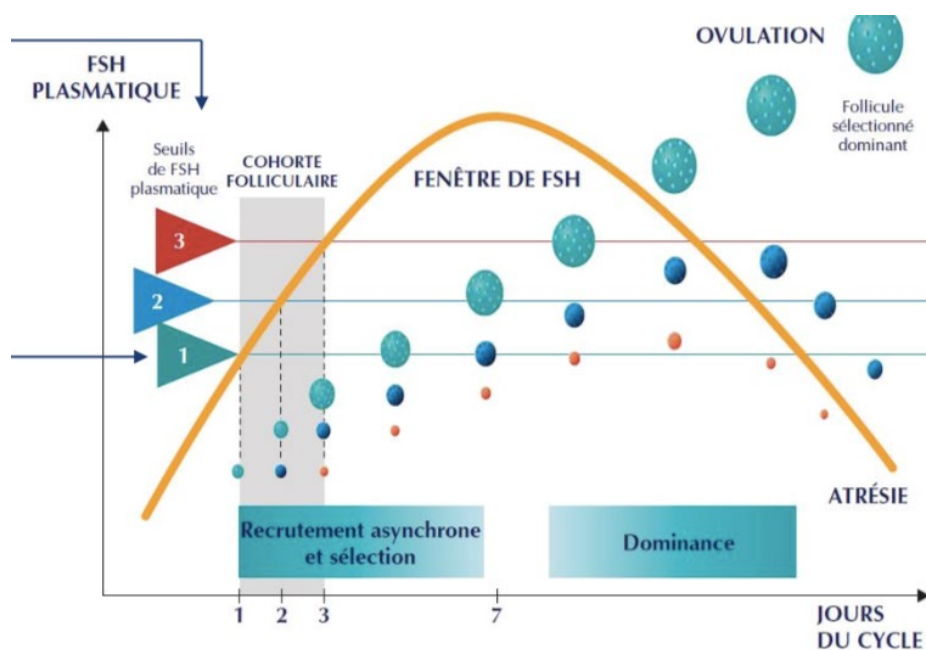


Figure 4 : Dynamique de la folliculogénèse. Recrutement - Sélection - Dominance (Fenêtre de FSH)¹⁵

Le follicule sélectionné dominant dont le seuil de FSH est le plus bas est le seul capable de poursuivre sa croissance jusqu'à l'ovulation. Après la fermeture de la fenêtre de FSH, les follicules ayant un seuil de FSH élevé sont incapables de poursuivre leur croissance dans ce milieu pauvre en FSH et évoluent vers l'atrésie.¹⁵

Enfin la maturation folliculaire a lieu en fin de phase folliculaire, juste avant l'ovulation. Elle correspond à la préparation du follicule dominant à ovuler. Le follicule dominant va augmenter en taille par multiplication cellulaire (cellules de la granulosa) et par agrandissement de la taille de l'antrum, il va également se vasculariser jusqu'au compartiment granuleux. Les cellules de la granulosa porteuses de récepteurs à LH vont produire de l'œstradiol et la multiplication de ces cellules va mécaniquement mener à une augmentation des taux d'œstradiol. Au 12^e jour du cycle, le follicule dominant, pré-ovulatoire mesure 16 à 25mm.

1.2.2.2 Ovulation

Juste avant l'ovulation, les cellules de la granulosa porteuses de récepteur à LH vont produire de l'œstradiol. 24h à 36h avant l'ovulation, la sécrétion d'œstradiol est à son maximum. Puis, les cellules du cumulus commencent à se dissocier, la granulosa se vascularise et des inclusions lipidiques la pénètrent (début de la lutéinisation). Parallèlement, l'ovocyte achève sa première division de méiose (la méiose ne s'achèvera que s'il y a fécondation) et passe d'un ovocyte de type I à un ovocyte de type II. Sous l'effet du pic de LH, le follicule mûr va se rompre libérant ainsi l'ovocyte secondaire dans la cavité pelvienne (entouré de la zone pellucide et d'une couche de cellules appelée la corona radiata).^{6,13}

1.2.2.3 Phase lutéale

Après l'ovulation, les fragments de follicule restant, vont former le corps jaune. Sous l'influence de la LH, on va assister à la « lutéinisation du follicule », en effet, les cellules de la granulosa et les cellules de la thèque perdent leur distinction et produisent de l'œstradiol et de la progestérone (toujours sous l'influence de la LH).

La LH va être importante tout au long de la phase lutéale (même si elle sera présente à un faible taux plasmatique), en effet elle va permettre le maintien du corps jaune dans cette deuxième moitié de cycle grâce aux récepteurs à LH encore présents sur les cellules de la granulosa lutéinisées. Le corps jaune se comportera comme une glande endocrine en sécrétant des hormones (œstradiol, progestérone et inhibine) qui auront pour effet un rétrocontrôle négatif sur les sécrétions de hormones gonadotropes.¹⁶

Le corps jaune a une durée de vie d'environ 14 jours et va régresser par une diminution de la sensibilité des récepteurs à la LH et ainsi par la diminution de la progestérone et de l'œstradiol. C'est l'arrêt de cette activité sécrétoire du corps jaune qui va entraîner une chute hormonale

et ainsi provoquer les menstruations. Le corps jaune va subir une lipolyse cellulaire et va devenir un corps blanc appelé *corpus albicans*, ce phénomène est appelé la lutéolyse.^{13,16} (Figure 5).

S'il y a grossesse le corps jaune continuera son maintien grâce à l'hormone hCG *human chorionic gonadotrophine* sécrétée par l'embryon, et ainsi maintiendra son activité de sécrétion de la progestérone et d'œstradiol durant les 3 premiers mois de la grossesse. Le relai sera pris par le placenta au bout de ces trois mois pour la sécrétion de ces hormones.¹³

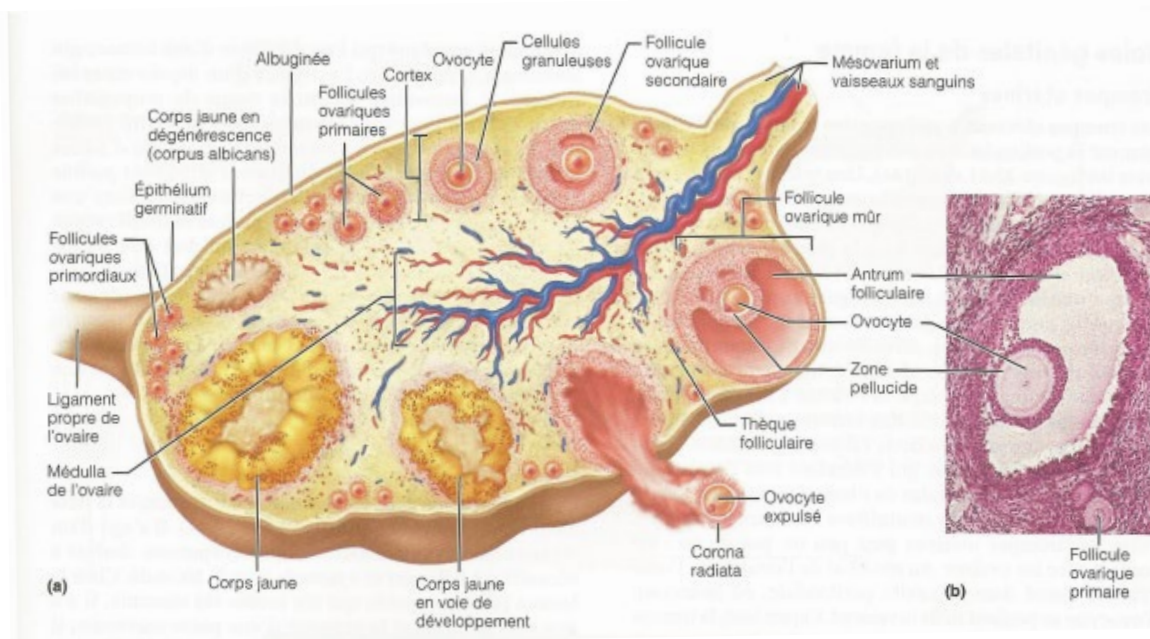


Figure 5 : Structure d'un ovaire. (a) L'ovaire a été sectionné pour montrer les follicules situés à l'intérieur. Notez que l'ovaire ne referme pas toutes ses structures au même moment. (b) Photomicrographie d'un follicule ovarien mûr (x60)

I.3 Le cycle utérin

Les variations hormonales du cycle menstruel s'accompagnent de changements au niveau de l'utérus en agissant sur l'endomètre, sa couche interne. En période de reproduction, l'utérus se prépare à accueillir un œuf fécondé. Il subira donc des modifications anatomiques et physiologiques au niveau de son endomètre (croissance, différenciation sécrétoire). En l'absence de fécondation, l'endomètre destiné à accueillir l'embryon voit cette fonction s'annuler et ainsi, se dégenère ce qui conduit aux menstruations, pour ensuite se régénérer et se préparer à nouveau à la fécondation dans un nouveau cycle. Se distinguent ainsi trois phases : la phase menstruelle, suivie de la phase proliférative qui dure jusqu'à l'ovulation et

enfin la phase sécrétoire qui débute avec l'ovulation et finit avec le début des menstruations. La phase proliférative est caractérisée par l'augmentation du nombre de glandes et du stroma et se fait sous l'influence oestrogénique. La phase sécrétoire quant à elle permet l'apparition de granule à glycogène dans la lumière glandulaire et une différenciation des fibres dans le stroma. (Figure 6)

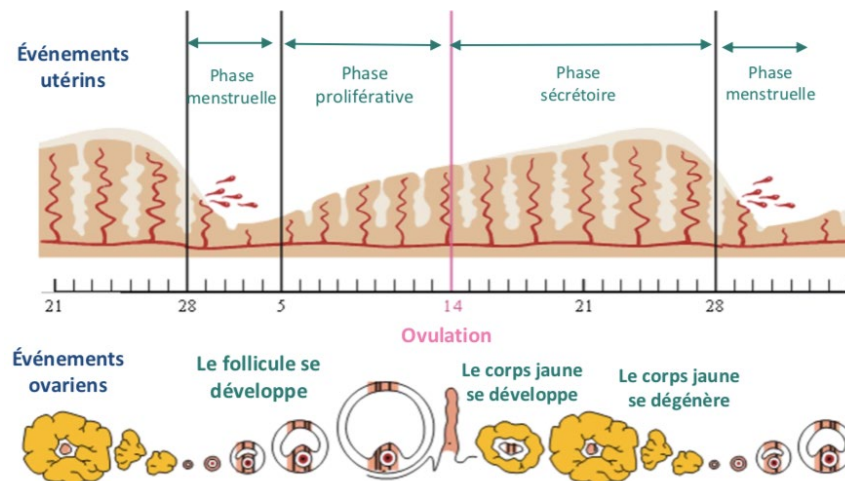


Figure 6 : Modification physiologiques utérines au cours du cycle

1.3.1.1 La Phase menstruelle

A la fin de la phase lutéale et de la chute brutale des hormones stéroïdes secrétés par le corps jaune qui se dégenère du fait de l'absence de fécondation, l'essentiel de la paroi endométriale sera perdu et sera accompagné de sang. Ce phénomène s'appelle les menstruations. Ce sont les métalloprotéases (MMP) qui vont dégrader la matrice extracellulaire et les membranes basales, elles vont ainsi permettre de se débarrasser de la couche fonctionnelle de façon localisée. Des enzymes lytiques seront également relarguées et vont digérer les éléments cellulaires.⁷

Les contractions du myomètre vont se faire de façon rythmique et ce, jusqu'à éliminer et expulser toute la paroi fonctionnelle de l'endomètre, mais ces contractions vont également aider à l'hémorragie.

Cette hémorragie résulte de l'exposition des vaisseaux et glandes de l'endomètre après la dégénérescence de ce dernier. Le sang qui s'écoule provient de la desquamation du tissu endométrial fonctionnel, il ne coagule pas (dû à la fibrinolyse locale intense) et il existe un phénomène d'hémostase au moment où il n'existe plus de tissu dégénéré ou endommagé, le saignement s'arrête alors. La majorité de la perte menstruelle arrive lors des trois premiers

jours des règles qui durent en général 3 à 6 jours, mais qui sont en réalité sujette à des variations interindividuelles importantes. Le volume écoulé sera de 50 à 80mL.^{7,17}

Après les menstruations, l'endomètre entame sa phase de régénération qui correspond aux 2 premiers jours de la phase proliférative. En effet, 2 à 3 jours après le début des règles et de la dégénérescence de la partie fonctionnelle de l'endomètre, une synthèse de l'ADN (acide désoxyribonucléique) va se réaliser, qui résultera en la prolifération du stroma de la muqueuse basale ainsi que la régénération de l'épithélium basal (accompagné d'une croissance glandulaire) et de surface. Cette régénération ne semble pas être liée à la sécrétion d'hormones (l'œstradiol étant à un très faible taux pendant la phase menstruelle), mais plus à un processus de réparation. Cette réparation se fait de manière assez rapide puisque se forme au 5^{ème} jour du cycle un épithélium de surface complètement reformé, la phase proliférative peut alors commencer.¹⁷

1.3.1.2 La Phase proliférative

La phase proliférative est la phase qui dure les 14 premiers jours du cycle. Les changements qui s'opèrent se font sous l'influence de l'œstradiol sécrété par le follicule en maturation. Au niveau de la muqueuse utérine, nous assistons à une augmentation de son volume du fait de la prolifération du stroma, des glandes et des vaisseaux et ce pendant toute cette phase (avec un pic au 10^{ème} jour du cycle). Les glandes deviennent plus volumineuses et tortueuses pendant que l'épithélium superficiel commencera à étendre sa surface et il y aura également au niveau de cet épithélium et de ces glandes une augmentation du nombre de cils et de microvillosités (grâce aux œstrogènes). Au début de la phase proliférative, les glandes sont droites et perpendiculaires à la surface. Lors de la phase proliférative intermédiaire et tardive, les glandes sont volumineuses et tortueuses. Au niveau du myomètre, l'activité contractile de ce dernier sera stimulé par la sécrétion oestrogénique et favorisera ainsi la montée des spermatozoïdes.¹⁷

1.3.1.3 Phase sécrétoire

La phase sécrétoire est la phase qui succède à la phase proliférative, toutes deux séparées par l'ovulation. Elle commence donc au 14^{ème} jour du cycle et se termine au 28^{ème}, par l'arrivée des règles. Contrairement à la phase proliférative qui est sous le contrôle de l'œstradiol, la

phase sécrétoire est sous le contrôle de la progestérone, sécrétée en grande quantité par le corps jaune, qui va inhiber l'action oestrogénique.

Tout d'abord en inhibant la synthèse des récepteurs à œstrogènes et en induisant la synthèse de la 17 β -hydroxydéshydrogénase (qui convertit l'œstradiol en œstrone). Après l'ovulation, les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone diminuent donc fortement dû à cette première activité anti oestrogénique.

Les premières modifications lors de cette phase apparaissent au niveau des glandes. A ce niveau va se produire une diminution de la synthèse d'ADN et des mitoses jusqu'à leur disparition complète. L'endomètre va se transformer en tissu sécréteur, d'où le nom de la phase « sécrétoire ». En effet, au 17^{ème} jour du cycle, les glandes présentes de l'endomètre vont voir apparaître des vacuoles sous nucléaires dans chaque cellule, vacuoles qui sont des granules de glycogène. C'est alors que va s'effectuer un développement mitochondrial pour apporter l'énergie suffisante à la métabolisation du glycogène (spécifique chez la femme).¹⁷

Au 19^{ème} jour du cycle, au niveau des vacuoles, une sécrétion de cytoplasme riche en protéine va se produire, et ce, par détachement apical des cellules. Au 21^{ème} jour, c'est-à-dire 5 à 7 jours après l'ovulation, la sécrétion est à son maximum, il y a une forte concentration de glycogène dans la lumière glandulaire. S'il y a eu fécondation, ce maximum coïncide avec l'implantation du blastocyste dans l'endomètre. On appelle ce moment où l'implantation est possible : « fenêtre d'implantation ». Passé ce moment, l'endomètre devient réfractaire.¹⁷

A partir de l'implantation, une apoptose dans les glandes commence (elle participe ainsi à rendre la sécrétion aussi importante et permet de diminuer la taille des glandes), au détriment du stroma qui, lui se décidualise. En effet le stroma est composé de fibroblastes qui sont sensibles à la progestérone. Et sous l'action des PG (prostaglandines) E₂ et F₂, un œdème va apparaître dans le stroma autour du 20^{ème} jour du cycle. Les PG vont favoriser la prolifération vasculaire qui va aboutir à un enroulement des artères (en artères spiralées) dans l'endomètre. Les fibroblastes sont destinés à devenir les cellules déciduales.^{13,17}

Ce phénomène contrairement à la différenciation cellulaire dans les glandes, ne se produit dans le stroma qu'au 9^{ème} jour post ovulatoire (23^{ème} jour du cycle). Elle survient même s'il n'y a pas fécondation. Les cellules déciduales vont notamment produire au niveau du stroma la prolactine et vont produire une membrane basale contenant du collagène, cela va favoriser la migration et l'invasion cellulaire lors de l'implantation. Tous ces phénomènes ont pour but de permettre la survie et le développement de l'embryon. S'il n'y a pas fécondation, le corps jaune involue et la chute de progestérone va faire basculer le cycle utérin de la phase sécrétoire à la phase menstruelle.

I.3.1 Fécondation

S'il y a fécondation, le corps jaune va continuer à sécréter de la progestérone et de l'œstradiol pendant les 3 premiers mois (avant de laisser cette fonction au placenta).¹³ Il n'y aura donc pas de chute de progestérone et ainsi pas de menstruation car l'endomètre doit rester favorable à la nidation.

La fécondation est la rencontre du gamète mâle, le spermatozoïde, avec le gamète femelle, l'ovocyte. Ces deux cellules haploïdes vont fusionner pour aboutir à la création d'une cellule appelé le zygote.¹⁸

Après un rapport sexuel, l'éjaculat de l'homme déposé dans la cavité vaginale va relarguer les spermatozoïdes qui vont franchir le canal cervical. Seulement quelques millions vont franchir cette première barrière physiologique qu'est le canal cervical pour arriver dans la cavité utérine. Ils vont ensuite remonter cette cavité jusqu'à l'isthme tubaire et ce, notamment grâce au péristaltisme utérin (stimulé par les sécrétion oestrogéniques). Seulement quelques milliers de spermatozoïdes iront ensuite jusqu'aux trompes qu'ils vont remonter grâce à leur flagelle et une centaine d'entre eux arrivera à la rencontre de l'ovocyte au tiers externe des trompes. Un seul fécondera l'ovule.¹⁹

Les spermatozoïdes présents dans l'éjaculat ne sont pas fécondants, en effet ils doivent acquérir cette fonction en se débarrassant des composants qu'ils ont adsorbés dans l'épididyme (qui les ont rendus non fécondants) : c'est la capacitation. Ce phénomène va s'effectuer au contact des sécrétions des voies génitales féminines (mucus cervical, sérosités utérines et tubaires, liquide folliculaire), et consiste d'abord en une « dépression », les spermatozoïdes sont séparés du liquide séminal masculin, puis en des modifications membranaires et intracellulaires (sortie de cholestérol, modifications ioniques et métaboliques). Dès lors, les spermatozoïdes vont être sensibles aux enveloppes ovocytaires et peuvent effectuer la réaction acrosomique.^{19,20}

La réaction acrosomique va pouvoir se faire après la reconnaissance et la fixation à la zone pellucide. Après avoir traversé la corona radiata (première couche des cellules de la granulosa) grâce à une hyaluronidase (PH-20) liée à la membrane plasmique des spermatozoïdes, ces derniers se trouvent au contact de la zone pellucide. Ils vont s'y fixer grâce à une interaction entre les protéines du spermatozoïde et les glycoprotéines ZP3 de la zone pellucide. Une fois fixé, une modification morphologique du spermatozoïde va se produire : c'est la réaction acrosomique, elle va permettre au spermatozoïde de pénétrer dans l'espace périvitellin et de fusionner avec l'ovocyte.¹⁹ Cette fusion va déclencher une décharge massive de calcium intracellulaire qui va provoquer l'activation de l'ovocyte qui était jusque-là bloquée en métaphase de deuxième division de méiose. L'ovocyte va incorporer le

spermatozoïde et réaliser la réaction corticale (empêche l'entrée d'un second spermatozoïde) et finir sa deuxième division de méiose.^{19,20}

18 heures environ après l'activation, le zygote formé des deux pronucleii (pronoyaux initiaux des gamètes) qui commencent à répliquer l'ADN, va se diviser rapidement tout en continuant son avancée dans la trompe en direction de la cavité utérine. Au bout du 4^{ème} jour, il atteint le stade de morula (16 cellules), et au 5^{ème} jour il devient blastocyste composé d'une couche externe de cellules ; le trophoblaste destiné à devenir le placenta, et la couche interne destinée à devenir l'embryon²¹. Le blastocyste va alors « éclore » de la zone pellucide et va pouvoir entrer en contact directement avec la muqueuse utérine. Ainsi, 7 jours après la fécondation le blastocyste va se fixer à l'endomètre et pénétrer la muqueuse notamment grâce à la progestérone synthétisée par le corps jaune. Le trophoblaste va alors grandir rapidement, alimenté par le liquide riche en glycogène sécrété par les glandes endométriales et va former des projections ressemblant à des doigts qui envahissent l'endomètre pour bien sécuriser le blastocyste dans l'utérus : ce processus s'appelle la nidation. Le trophoblaste va être important pour l'implantation/ la nidation de l'embryon mais également car il va synthétiser l'hCG et va permettre le bon fonctionnement du placenta lors de la grossesse.²¹ (figure 7)

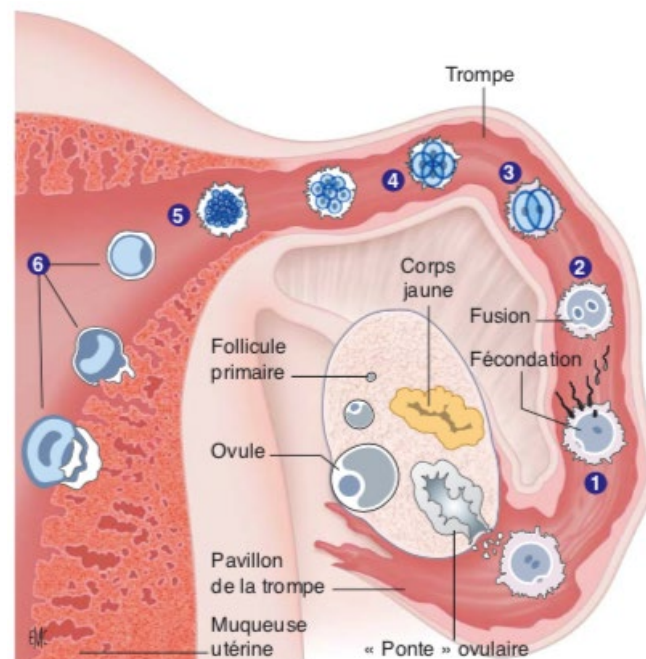


Figure 7: Cycle ovarien et endométrial, de la folliculogénèse à l'implantation. 1 : fécondation ; 2 : fusion ; 3 : Zygote à 2 pronucleii ; 4 : division et morula ; 5 : stade blastocyste ; 6 : implantation^{13,14}

1.3.2 Cycle hormonal

Tout au long du cycle, ce sont les hormones qui régissent les transformations anatomiques et les modifications physiologiques de l'appareil reproducteur féminin. Les hormones qui sont sécrétées, le sont grâce à un important système de régulation et de rétrocontrôles hypothalamo-hypophysaires.

1.3.2.1 Les rétrocontrôles

L'œstradiol produit par les ovaires en réponse aux gonadotrophines FSH et LH, va agir sur l'hypophyse et l'hypothalamus pour diminuer la production de GnRH et donc la libération de FSH et de LH. La force de cette diminution sera proportionnelle au taux d'œstradiol dans le sang. C'est ce que l'on appelle un rétrocontrôle négatif de l'œstradiol.

De plus, l'inhibine, une autre hormone produite par les follicules, agit sur la sécrétion de la FSH uniquement par un rétrocontrôle négatif.⁸ Ainsi, la sécrétion concomitante d'œstradiol et d'inhibine va être responsable de la chute de la FSH en deuxième partie de phase folliculaire.¹³

A partir d'un certain seuil d'œstradiol dans le sang, lorsque le taux devient trop élevé, le rétrocontrôle qui était jusque-là négatif, s'inverse. L'œstradiol exerce alors un rétrocontrôle positif sur l'hypothalamus et l'hypophyse. Ce rétrocontrôle va donc augmenter la production d'hormones par l'hypothalamus et l'hypophyse qui était jusque-là inhibée, on pourra ainsi assister au pic de LH.¹³

La progestérone quant à elle exerce deux activités différentes selon la période du cycle. En phase pré ovulatoire, elle augmente l'amplitude des pics de gonadotrophines (FSH et LH) car elle va faciliter l'effet stimulant de l'œstradiol. En phase post ovulatoire, les taux de progestérone augmentent et sont plus élevés. La progestérone va alors avoir un effet sur la GnRH en diminuant la fréquence de ses pulses (et donc va entraîner la diminution de LH pendant cette période).⁸(*figure 8*)

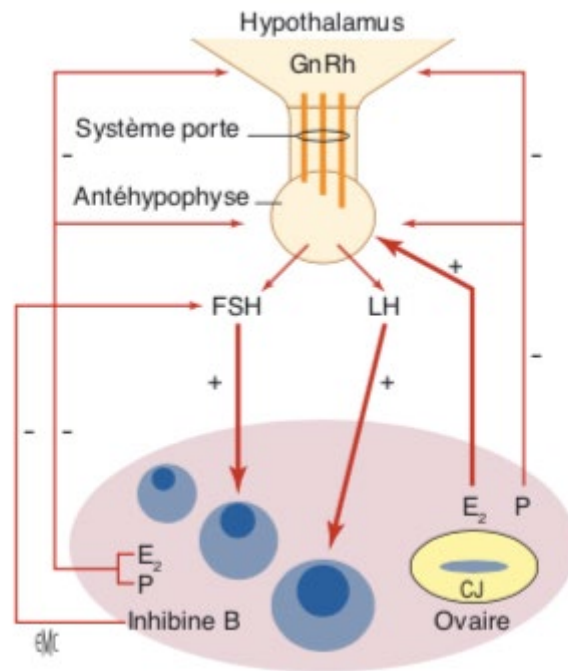


Figure 8 : Régulation hypothalamique et hypophysaire de la sécrétion ovarienne et feedback. GnRH : gonadotrophin releasing hormone ; FSH : follicle stimulating hormone ; LH : luteinizing hormone ; CJ : corps jaune ; E₂ : oestradiol ; P : progestérone. + : action stimulatrice ; - action inhibitrice.¹⁴

1.3.2.2 Les variations hormonales

A la fin du cycle menstruel, les taux de FSH, LH, progestérone et œstradiol sont bas. La GnRH va donc agir sur les cellules de l'hypophyse qui produisent en réponse, la FSH et la LH. Comme l'œstradiol est relativement bas en début de cycle, le rétrocontrôle est faible, les taux de FSH et de LH peuvent donc augmenter.

Le rétrocontrôle négatif devient ensuite de plus en plus fort, les taux de FSH commencent à chuter vers le 5^{ème} ou 6^{ème} jour (la FSH continue néanmoins de stimuler les follicules qui grandissent et développent de plus en plus de récepteurs à la FSH).¹³

Vers le 6^{ème} ou 7^{ème} jour du cycle, le follicule possédant le plus grand nombre de récepteurs devient le follicule dominant. Lorsque les taux de FSH diminuent, seul le follicule dominant peut continuer de grandir et va se mettre à produire des récepteurs à la LH.^{8,13}

Vers le 13^{ème} jour, l'œstrogène a atteint un niveau critique, ce qui fait basculer son rétrocontrôle de négatif à positif. L'hypothalamus libère donc une quantité accrue de GnRH, et l'hypophyse augmente la sécrétion de LH et FSH. Un important pic de LH et un petit pic de FSH sont observés. La hausse de LH est l'élément déclencheur de l'ovulation.⁶

Après l'ovulation arrive la phase lutéale. Le follicule qui s'est rompu se transforme en corps jaune sous l'action de la LH restante, et va agir sur les cellules granuleuses et sur les cellules de la thèque pour les transformer en cellules lutéales, ces dernières vont sécréter de fortes concentrations de progestagènes (essentiellement de la progestérone) et des œstrogènes (principalement de l'œstradiol) pendant 10 jours, puis le corps jaune disparaît s'il n'y pas eu fécondation.

Ces concentrations de progestérone et d'œstradiol tombent rapidement une fois que le corps jaune dégénère aux environs du 25^{ème} jour, en l'absence de fécondation et de début de nidation. Leur chute provoque une diminution du rétrocontrôle, permettant à la sécrétion de FSH et de LH d'augmenter à nouveau. Cette chute entraîne également l'élimination de l'endomètre lors des menstruations.

Des faibles taux de FSH, LH, œstrogènes et progestérone conduisent à une reprise de la sécrétion de GnRH par l'hypothalamus et au début du cycle ovarien suivant (*figure 9*).

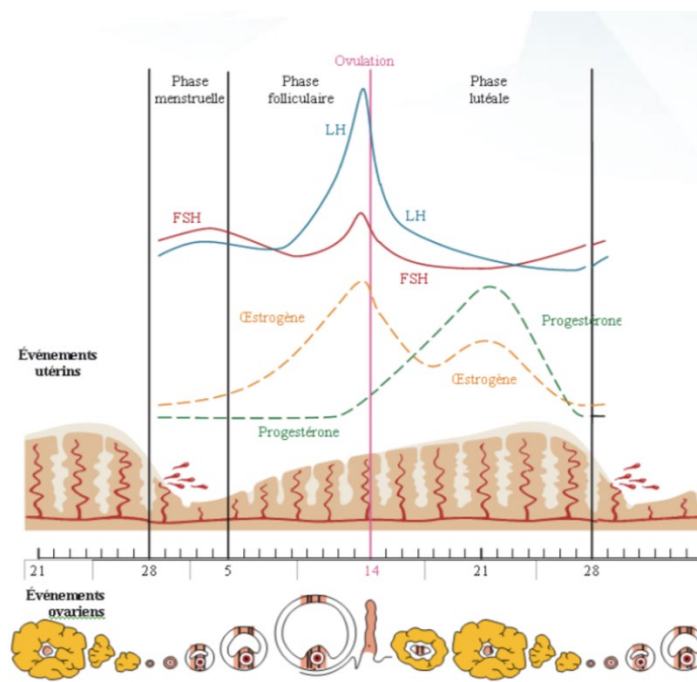


Figure 9: Profils hormonaux au cours du cycle menstruel. FSH : Follicle Stimulating Hormone ; LH : Luteinizing Hormone.¹³

I.4 Syndrome prémenstruel

Le syndrome prémenstruel (SPM) est caractérisé par l'ensemble des symptômes comportementaux, somatiques (comme des troubles cutanés ou des céphalées) et

psychologiques (colère, tristesse, anxiété²²) qui surviennent lors d'un cycle menstruel. Plus particulièrement, le SMP apparaît avec les règles et disparaît avec elle. 75% des femmes (en âge de procréer) seraient affectées par cet ensemble de symptômes qui débuteraient vers l'âge de 20 ans et diminueraient en intensité jusqu'à la ménopause.

Ce syndrome est cyclique, et assez sévère pour altérer la qualité de vie « normale » de la patiente, à savoir l'aspect personnel, professionnel ou encore social. Pour que le diagnostic soit posé, les symptômes psychologiques, physiques et/ou comportementaux doivent être observés pendant deux cycles consécutifs (au moins), mettant en évidence un intervalle d'au moins une semaine entre l'apparition de deux syndromes, une altération des habitudes de vie, et son apparition intimement liée à celle des règles.²³

De très nombreux symptômes (plus de 150 ont été décrits) peuvent être associés au SPM, mais les trois plaintes retrouvées le plus souvent chez les femmes en souffrant sont :

- Une tension mammaire accompagnée d'une hypersensibilité et de douleurs,
- Une tension abdominopelvienne, avec des ballonnements, parfois une constipation,
- Une tension psychique avec comme signe principal une irritabilité, accompagnée de fatigue ou de céphalées et une modification du comportement alimentaire.^{22,23}

En général les patientes sont poly symptomatiques avec environ 6 ou plus symptômes récurrents, les autres symptômes sont psychologiques, physiques ou comportementaux comme des fringales, augmentation de la libido, insomnie, etc...²⁴

Les nombreuses interactions hormonales et chimiques qui entraînent un SPM, ne sont pas entièrement comprises. Au cours de la dernière décennie, les biologistes moléculaires ont émis l'hypothèse selon laquelle la progestérone serait impliquée dans le syndrome prémenstruel. Mais il n'y a pas de consensus universel, il est en revanche admis que le SPM est intimement lié à la cyclicité ovarienne des hormones sexuelles associée à une vulnérabilité à leur variation normale.²⁴

Partie II : L'endométriose

II.1 Introduction

L'endométriose est une maladie gynécologique chronique, fréquente, complexe dont la prévalence dans la population féminine est estimée à 10% et toucherait 70 millions d'adultes et d'adolescentes dans le monde²⁵. Elle atteint des femmes en âge de procréer. Les patientes atteintes d'endométriose peuvent présenter une variété de symptômes comme des dyspareunies, des dysménorrhées, une dysurie mais également l'infertilité. De nombreuses études ont montré que l'endométriose était responsable d'infertilité mais les facteurs causant l'infertilité en cas d'endométriose restent mal établis. Ceci est dû, d'une part à la grande diversité de l'endométriose et, d'autre part, au fait que sa physiopathologie reste mal élucidée. L'endométriose a été décrite et appelée comme telle pour la première fois en 1921 par Sampson, il décrira aussi la théorie du reflux menstruel comme étiologie.²⁶ Divers facteurs ont été soupçonnés de jouer un rôle dans l'établissement et le développement de l'endométriose, comme le profil génétique, l'inflammation, l'activité hormonale, menstruelle etc... D'un point de vue épidémiologique, plusieurs facteurs de risque ont été étudiés pour suggérer ou soutenir les différentes hypothèses étiologiques.²⁷ Dans la dernière décennie, l'endométriose qui était jusqu'alors une maladie méconnue du grand public, a connu une forte médiatisation. Les patientes sont devenues des interlocutrices très importantes et la pratique clinique a changé.²⁸

II.1.1 Définition

L'endométriose est définie de façon histologique par la présence de glandes ou de tissu de stroma endométrial en dehors de l'utérus.²⁹ C'est une définition qui est uniquement histologique, le terme de maladie n'est évoqué que si l'endométriose est associée à des signes pathologiques tels que des symptômes douloureux ou encore une infertilité associée. C'est une maladie qui est la conséquence de plusieurs facteurs combinés : génétiques, environnementaux et liés aux menstruations.³⁰ Elle est oestrogénodépendante, inflammatoire, chronique et évolutive.²⁶ Trois types d'endométriose pelvienne se distinguent :

- L'endométriose superficielle péritonéale
- L'endométriose profonde sous-péritonéale (EPP)
- L'endométriose ovarienne (endométriomes).²⁶

L'endométriose superficielle indique des localisations ectopiques (hors utérus) d'endomètre sur le péritoine.

L'endométriose pelvienne profonde se caractérise par une lésion endométriosique qui s'infiltré à au moins 5 mm sous la surface péritonéale dans l'espace rétropéritonéal, et touche le plus souvent les culs de sac vaginaux et de Douglas. Mais à des fins de reproductibilité diagnostique, on parlera d'endométriose pelvienne profonde lorsqu'il y a atteinte des organes abdominaux-pelviens. Les organes principalement touchés seront le vagin (paroi vaginale postérieure), les ligaments utérosacrés, la vessie, le tube digestif (rectum, appendice...).^{26,29,31} Et enfin l'endométriose ovarienne est en fait un kyste de l'ovaire qui a pour caractéristique un contenu brunâtre, couleur chocolat.²⁹

On peut ajouter à ces trois formes d'endométriose extra-utérine, l'adénomyose, forme intra-utérine de l'endométriose caractérisée par sa localisation.

II.1.2 Lésions

II.1.2.1 Localisation

La localisation des lésions endométriosiques est asymétrique et non homogène pour les trois types de lésions. Elles sont tout d'abord asymétriques au niveau abdominopelvien, en effet leur localisation prédominante se trouve au niveau pelvien. Elles présentent également une asymétrie postérieure, puisque la plupart des structures touchées par l'endométriose se trouve à la partie postérieure pelvienne, en arrière de l'utérus (rectum, vagin, etc...)³². En effet, les lésions endométriosiques profondes sont retrouvées à 94% dans la partie postérieure pelvienne, les lésions endométriosiques péritonéales superficielles aussi (entre 76,3 à 100% selon le nombre de lésion)³³. Enfin, toujours pour les trois types d'atteintes endométriosiques, ce sera la partie gauche du pelvis qui sera la plus touchée. L'endométriose ovarienne touchera plus souvent l'ovaire gauche et les lésions endométriosiques (profondes et superficielles) coloniseront plus l'hémipelvis gauche^{32,33}. Ces localisations lésionnelles asymétriques ne sont pas hasardeuses, elles sont la résultante de plusieurs facteurs que nous verrons par la suite.

- L'endométriose péritonéale superficielle

L'endométriose péritonéale comme l'indique son nom présente des atteintes sur le péritoine, des lésions vont se développer sur la membrane (lésions qui vont s'implanter et faire des adhérences secondaires). L'intensité des dysménorrhées et les douleurs entre les règles diffuses sont liées au nombre d'implants péritonéaux lorsque la patiente souffre d'endométriose péritonéale³⁴

- L'endométriase profonde

L'endométriase profonde affecterait 20 à 35% des femmes atteintes d'endométriase. La localisation des lésions endométriosiques profonde concerne principalement le vagin, le rectum et le côlon sigmoïde (atteinte digestive la plus fréquente), les uretères, le septum rectovaginal (10% des cas), le cul de sac de Douglas, les ligaments utérosacrés à 50% des cas et le cul-de sac vaginal postérieur (10 à 20%)³³⁻³⁵. Ces lésions sont souvent multiples et associées entre elles. L'endométriase pelvienne profonde est associée à la symptomatologie douloureuse pelvienne, l'intensité de la douleur est directement liée à la profondeur des lésions³⁴.

- L'endométriase ovarienne

L'endométriome a une localisation ovarienne, principalement gauche (60 %)³⁶. Plusieurs hypothèses s'affrontent quant à la formation du « pseudo-kyste » dans l'ovaire. La première stipule que le tissu endométrial s'infiltré dans l'ovaire puis grossirait au cours des cycles menstruels, la deuxième selon Hughesdon, dit que l'endométriome se développe à la surface de l'ovaire puis s'invaginait dans le cortex ovarien après une succession de cycles menstruels³⁷. L'endométriase ovarienne provoquera peu de douleur mis à part les douleurs de règles, elle constitue par contre, un marqueur de gravité de la maladie (car elle souvent associée à une endométriase pelvienne profonde)³⁴.

- L'adénomyose

L'adénomyose est une forme intra-utérine de l'endométriase, elle se localise dans le myomètre de façon diffuse, à plusieurs endroits du myomètre représentant des amas de cellules infiltrés ou de manière focalisée, sous forme d'agrégats d'endomètre circonscrits dans des zones précises du myomètre³⁸. On peut classer l'adénomyose en 4 types, à partir de critères IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) :

- L'adénomyose de type I : Adénomyose intrinsèque avec atteinte du myomètre interne
- L'adénomyose de type II : Adénomyose extrinsèque avec atteinte du myomètre externe
- L'adénomyose de type III : Adénomyose intramurale avec atteinte de forme focale intramurale
- L'adénomyose de type IV : est une association des trois atteintes précédentes^{29,38}.

II.1.2.2 Aspect

Les lésions endométriosiques subissent des modifications au cours du cycle menstruel et vont, elles aussi évoluer selon un cycle spécifique. Les lésions jeunes seront rouges, vascularisées, inflammatoires et actives. Les lésions vont ensuite s'infiltrer pour devenir noires ou bleu foncé et finir par cicatriser pour devenir fibreuses et blanches²⁶.

- Endométriose péritonéale superficielle

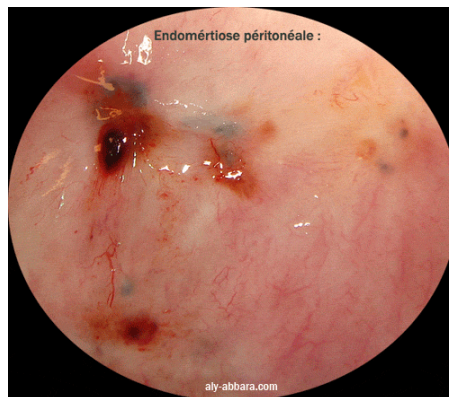


Figure 10 : Endométriose péritonéale avec lésions endométriosiques bleutées et lésions endométriosiques actives (hémorragiques pendant les règles)³⁹

L'aspect macroscopique de la lésion endométriosique péritonéale superficielle dite atypique est rouge sous forme de pétéchies ou de petits polypes, des plaques blanches. La lésion typique est elle, dite en « poudre brûlée » de couleur foncée (noire ou encore bleutée) ou de petits nodules kystiques (figure 10). Cette différence de couleur est souvent expliquée par l'âge des lésions, les plus jeunes seraient rouges puis fonceraient jusqu'à la couleur noire parfois, et finiraient pas avoir une couleur blanche dû à une guérison fibreuse spontanée^{40,41}.

- Endométriose profonde

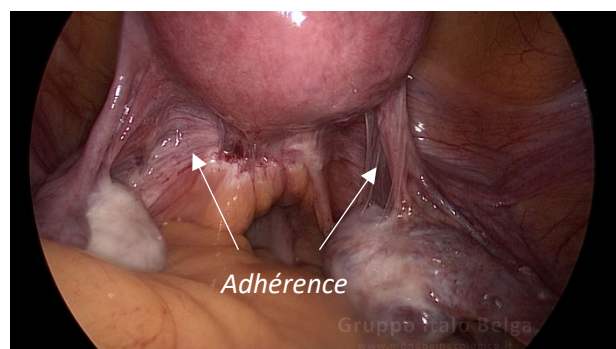
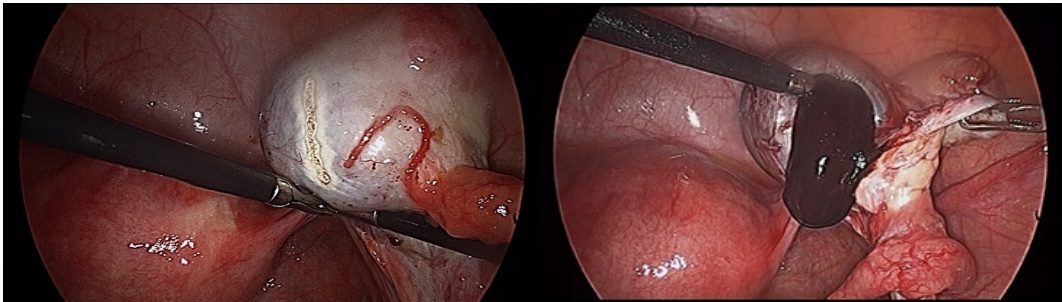


Figure 11 : Endométriose pelvienne profonde (vue à la coelioscopie)⁴²

L'endométriose profonde va s'infiltrer à plus de 5mm sous le péritoine et léser des organes environnants, sous la forme de nodules d'adénomyose mais peuvent aussi se présenter sous formes d'adhérence, diffuses, denses et fibreuses (*figure 11*). Leur aspect est cependant hétérogène en fonction de leur localisation (hétérogénéité intra et interindividuelle)³⁵.

- L'endométriome



*Figure 12: Visualisation du kyste et liquide chocolat qui s'en écoule après la lyse du kyste*⁴³

L'endométriome a l'aspect d'un kyste, son contenu est qualifié de liquide brun chocolat, signe très évocateur de la maladie mais qui ne suffit pas à poser un diagnostic différentiel par rapport au kyste lutéal, qui ne se fera que par examen cytologique. L'endométriome sera sous forme de kyste bordé d'une muqueuse endométriale qui sera fréquemment accompagnée de plaques hémorragiques (*figure 12*)⁴⁴.

II.1.2.3 Classification

La classification de la Société Américaine de Fertilité (AFS) classe l'endométriose en 4 stades :

Le stade I : endométriose minime, avec un score allant de 1 à 5

Stade II : endométriose modérée, avec un score allant de 6 à 15

Stade III : endométriose moyenne, avec un score allant de 16 à 40

Stade IV : endométriose sévère, avec un score supérieur à 40^{45,46}.

Le score est calculé grâce à une grille et un système de points qui permet ensuite de classer l'endométriose en stade. Pour le calcul du score on prend en compte la profondeur des lésions péritonéale, ou les caractéristiques des lésions ovariennes, les adhérences et le dernier critère est « l'oblitération de Douglas » (annexe II)^{47,48}.

II.1.3 Mécanismes pathogéniques et physiopathologie

Il n'existe pas une théorie unique sur la physiopathologie de l'endométriose, plusieurs théories s'affrontent et se complètent puisque l'endométriose n'est pas une maladie unique mais plutôt complexe en fonction des lésions observées. Il existe cependant des grandes théories qui parviennent à expliquer le mécanisme lésionnel de l'endométriose.

II.1.3.1 La théorie du reflux tubaire menstruel, ou théorie de l'implantation

C'est une théorie établie par Sampson dans les années 1920. C'est la théorie la plus solide et la plus communément acceptée. Elle admet que des fragments d'endomètre puissent être régurgités au moment des règles, et effectuer un trajet rétrograde au travers des trompes de Fallope vers le péritoine, où ils vont s'implanter, se développer et proliférer dans l'environnement pelvien.^{26,29} Ceci expliquerait pourquoi on observe une répartition asymétrique des lésions endométriales dans le compartiment pelvien postérieur, 90% des lésions se trouvent dans le compartiment postérieur du pelvis (contre 10% dans le compartiment antérieur à proximité de la vessie)²⁹, et dans l'hémipelvis gauche. L'accumulation de ces lésions basses seraient tout simplement due à la gravité, tandis que l'accumulation gauche serait le résultat d'un obstacle (le côlon sigmoïde) à la circulation du flux péritonéal qui empêcherait l'évacuation des cellules endométriales régurgitées²⁶. Ce reflux n'aurait rien de pathologique de prime abord puisque 90% des femmes en bonne santé présentent des cellules endométriales dans la lumière tubaire et le liquide péritonéal⁴⁹, mais seulement 10 à 15% des femmes vont voir ce reflux normal provoquer des lésions endométriales dans la cavité pelvienne.²⁶

Cette différence, entre le nombre de femmes exposés au reflux tubaire menstruel et le nombre de femmes ayant des lésions résultant de ce reflux, s'explique par une prédisposition de ces patientes à l'implantation ; les prédispositions héréditaires ou acquises de l'endomètre, les défauts héréditaires ou acquis de l'épithélium péritonéal et la clairance immunitaire défectueuse de l'endomètre en décomposition influencent non pas le reflux (puisque'il est présent chez de nombreuses femmes), mais l'implantation des cellules endométriales et leur survie dans la cavité abdominopelvienne.⁴⁹

En effet, le reflux tubaire menstruel ne suffit pas à établir des lésions pelviennes, l'implantation et la croissance des fragments d'endomètre se font en plusieurs étapes :

- La régurgitation et la viabilité des cellules endométriales dans le pelvis,

- L'adhésion de ces cellules au péritoine, favorisée par une membrane basale et/ou une matrice extracellulaire endommagée du péritoine.
- L'invasion, possible et catalysée par l'action des métalloprotéase et par leur surexpression (responsables du remodelage du tissu endométrial)²⁶
- La prolifération des lésions avec angiogenèse, étape dépendante aux œstrogènes, l'alimentation vasculaire est importante dans le développement et le maintien des lésions endométriosiques,
- Un phénomène inflammatoire qui va créer de la fibrose,⁴⁹

Ce phénomène est favorisé par des caractéristiques moléculaires et cellulaires ; comme une synthèse et une sensibilité anormales aux hormones stéroïdiennes avec une dépendance aux œstrogènes et une résistance à la progestérone, mais aussi une surexpression des métalloprotéases et une réponse inflammatoire importante.²⁹

Cette théorie semble donc avoir un rôle majeur dans la physiopathologie de l'endométriose, et sa pertinence est encore appuyée par le fait que les facteurs influençant le reflux menstruel augmentent le risque d'endométriose (cycle courts, hyperménorrhées, etc...). Cependant, seulement 10 à 15% des femmes développent une endométriose (sur les 90% exposées au reflux), de plus, cette théorie ne peut expliquer les atteintes extrapéritonéales que l'on peut rencontrer dans les différents diagnostics de l'endométriose. D'autres mécanismes interviennent et peuvent ainsi expliquer les différentes localisations de l'endométriose.

II.1.3.2 La théorie des résidus Müllerien ou la théorie des résidus embryonnaires

Cette théorie est une des premières à être apparue en 1895 par von Recklinghausen²⁶. Elle suggère que les cellules résiduelles de la migration des canaux müllériens embryologiques au niveau du péritoine, maintiennent la capacité de se développer en lésion endométriosiques sous l'influence des œstrogènes, ceci commençant à la puberté (ou même en réponse à des mimétiques des œstrogènes). Cette théorie expliquerait notamment les cas d'endométriose avec lésions rectovaginales ou les cas rares d'endométriose masculine.^{26,50}

II.1.3.3 Théorie de la métaplasie cœlomique

Une autre théorie propose une origine non utérine de la maladie, il s'agit de la théorie de la métaplasie cœlomique qui impliquerait une transformation du tissu péritonéal en tissu

endométrial ectopique sous l'influence de divers stimuli encore mal connus. Cette théorie aurait été développée par Waldeyer puis reprise par Ivanov en 1898^{26,51}. Le péritoine pelvien, l'épithélium ovarien et les canaux müllériens dérivent d'une même entité embryonnaire et leur similitude structurale a été démontrée par Minh^{51,52}. Le tissu épithélial de la cavité pelvienne posséderait donc un potentiel de métaplasie (différenciation d'un tissu différencié en un autre de localisation anormale⁵²) en tissu endométrial. Cette théorie pourrait expliquer l'apparition d'endométriose chez des adolescentes encore non réglées, des femmes en aménorrhée ou encore des cas d'endométriose masculines.²⁶

II.1.3.4 Théorie de l'induction

Par extension de la théorie de la métaplasie cœlomique, Levander et Normann ont proposé en 1955, le théorie de l'extension²⁶. Cette théorie considère qu'un stimulus endogène inducteur, tel qu'un facteur hormonal ou immunologique favoriserait la différenciation des cellules de la paroi péritonéale en cellules de l'endomètre. Ces signaux seraient envoyés par l'endomètre ectopique qui sécréterait des facteurs endogènes.⁴⁹

II.1.3.5 La théorie des cellules souches endométriales

Une théorie plus récente suggère que les cellules souches (ou cellules progénitrices) extra-utérine provenant de la moelle osseuse pourraient se différencier en tissu endométrial. Les lignées cellulaires candidates comprennent les progéniteurs de la tige mésenchymateuse de la moelle osseuse et les progéniteurs endothéliaux. Pour soutenir cette théorie, qui préconise donc une origine non endométriale de l'endométriose, des études ont été menées et ont démontré la présence de lésions endométriales chez des femmes souffrant du syndrome Rokitansky-Kuster-Hauser^{53,54} (ou chez des hommes atteints de cancer de la prostate et sous traitement oestrogénique)⁴⁹.

II.1.3.6 La théorie des embolies (ou métastases) hématogènes et/ou lymphatiques

La théorie des métastases bénignes considère que les implants de l'endomètre ectopique sont la régulation d'une dissémination lymphatique ou hématogène de cellules de l'endomètre. Des études microvasculaires ont démontré le flux de lymphe du corps utérin dans l'ovaire (pouvant

correspondre à l'étiologie de l'endométriose ovarienne)^{49,55}. Des fragments d'endomètre ont également été retrouvés dans des ganglions lymphatiques, et par drainage des vaisseaux lymphatiques, on sait que la lymphe et son contenu rejoignent la circulation sanguine, Sampson a ainsi démontré en 1927 que des fragments d'endomètre étaient présents dans les veines utérines²⁶. Cette théorie serait donc la plus solide quant à l'explication des lésions endométriales dans des régions extrapéritonéales et éloignées de l'utérus telles que les poumons ou encore le cerveau.⁵⁵

Toutes ces théories, bien loin de s'affronter, se complètent. Il n'existe pas une seule physiopathologie qui expliquerait l'endométriose tout comme il n'existe pas qu'une seule endométriose. En effet, c'est souvent une association de ces théories qui permet d'expliquer les différentes formes d'endométriose (*figure 13*).

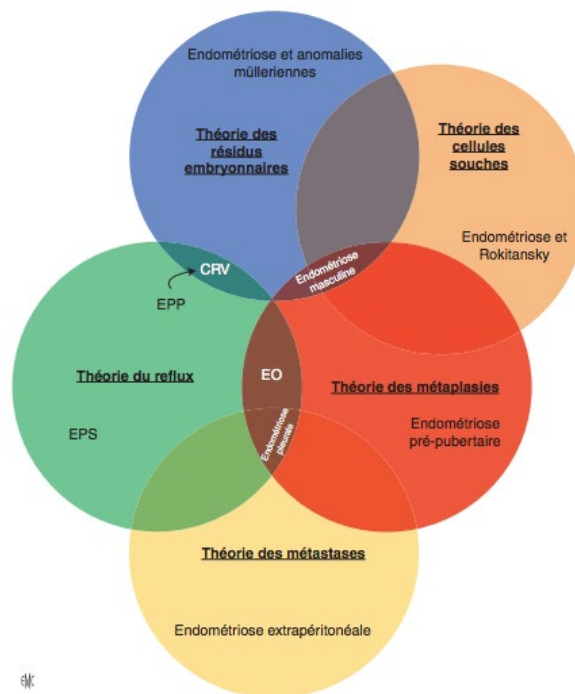


Figure 13 : Association des théories physiopathologiques pour expliquer les formes endométriosiques. CRV : endométriose de la cloison rectovaginale ; EPP : endométriose pelvienne profonde ; EO : endométriose ovarienne ; EPS : endométriose pelvienne superficielle ²⁶

II.1.3.7 Mécanismes physiopathologiques

Outre les théories pathogéniques détaillées dans le paragraphe précédent, des mécanismes non spécifiques de l'endométriose peuvent avoir un rôle important dans le développement de l'endométriose.

II.1.3.7.1 Liquide péritonéal

- Mécanisme inflammatoire et immunitaire

Dans le liquide péritonéal des femmes endométriosiques est observé un profil de cytokine perturbé (les cytokines jouent un rôle majeur dans l'initiation, la propagation et la régulation des réponses immunitaires). En effet, TNF α est exprimé de façon beaucoup plus importante que chez la femme saine. Il va avoir un rôle primordial dans la physiopathologie de la maladie puisque qu'il va :

- Induire la multiplication des cellules endométriales
- Favoriser l'adhésion des cellules endométriosiques au mésothélium pelvien et l'invasion du tissu pelvien
- Augmenter l'angiogenèse (en stimulant l'interleukine IL-8)^{26,56}.

Nous avons vu que ces phénomènes sont notamment très importants selon la théorie de l'implantation. D'autres cytokines sont présentes de façon anormales chez les femmes souffrant d'endométriose, comme les interleukine 6, 10 et 13 (IL-6 , IL-10, IL-13), la présence en forte quantité de ces interleukines est associée à l'infertilité dans l'endométriose^{56,57}.

Dès lors qu'il y aura présence de fragments d'endomètre dans la cavité péritonéale, une réaction inflammatoire va suivre. Les neutrophiles et les macrophages seront les premières cellules recrutées dans la région et vont contribuer à la forte présence des cytokines pro-inflammatoires⁴³. De plus, on peut observer dans le liquide péritonéal des femmes endométriosiques une richesse exacerbée en macrophages activés. Ces macrophages synthétiseraient beaucoup plus de prostaglandines (cause des douleurs liées à la maladie)⁵⁸. Des facteurs immunitaires vont aussi avoir un rôle dans l'endométriose. Dans le liquide péritonéal pathologique, les natural killer (NK) seraient beaucoup moins nombreux. Or leur présence est primordiale afin de détruire les cellules délétères et « malades » dans le corps. Les NK en quantité normale auraient donc pu lutter contre les fragments d'endomètre présents dans la cavité pelvienne dans l'endométriose et ainsi prévenir la maladie, leur diminution permet donc une implantation et une survie dans la cavité pelvienne²⁶.

Plus récemment les neutrophiles ont été étudiés et pourraient avoir un rôle dans l'endométriose sachant que par rapport aux femmes saines, ils ont une apoptose spontanée moindre. Parmi les leucocytes impliqués dans l'inflammation, les neutrophiles ont la durée de vie la plus courte et contribuent de manière significative à la résolution de la réaction inflammatoire. Or les neutrophiles de femmes non malades incubés avec du plasma ou du liquide péritonéal de femmes endométriosiques voient leur apoptose diminuée (démonstrant la

présence de facteurs antiapoptotiques dans le plasma ou le liquide péritonéal de la femme avec endométriose non présents, ou en moins grande quantité, chez la femme sans endométriose)⁵⁸.

Ainsi, on peut voir que le comportement aberrant des cellules immunitaires observé chez les femmes atteintes d'endométriose aide à l'implantation et à la survie des lésions endométriosiques via une régulation positive des voies inflammatoires.

- Mécanisme angiogénique

La survie des implants endométriosiques sur la membrane péritonéale est dépendante de l'approvisionnement en sang pour l'apport d'oxygène et de nutriments^{58,59}. Aussi, le liquide péritonéal contient une concentration plus élevée de cytokines pro-inflammatoires impliquées dans le phénomène d'angiogenèse mais également de facteurs angiogéniques (comme le facteur de croissance endothélial vasculaire VEGF)^{58,59}. Ces facteurs semblent découler de la lésion elle-même et être produits à partir de cellules immunitaires, notamment les macrophages. L'IL-6 et l'IL-8, produites en plus grande quantité dans le liquide péritonéal de la femme endométriosique sont toutes deux des interleukines ayant des propriétés angiogéniques et pourraient notamment expliquer la survie des lésions grâce à ces propriétés^{58,60}. Le « transforming growth factor » ou communément appelé TGF β est une cytokine présente en grande quantité dans le liquide péritonéal et va aussi être importante dans la vascularisation des tissus endométriosiques⁵¹. De plus, on retrouve le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) en très grande quantité dans le liquide péritonéal. Le VEGF prendrait source dans les lésions endométriosiques, l'hypoxie et les macrophages (du liquide péritonéal) ou encore serait stimulé par l'œstradiol. Ce facteur joue un rôle crucial dans le processus d'angiogenèse dans l'endométriose. Son niveau est d'ailleurs corrélé au niveau de développement des lésions endométriosiques⁵⁹.

II.1.3.7.2 Environnement hormonal

L'endométriose est une maladie oestrogéno-dépendante, en effet, les lésions endométriosiques subissent des variations hormono-dépendantes et liées au cycle hormonal de la femme.

Chez la femme atteinte d'endométriose on observe la présence augmentée de l'aromatase P450 au niveau des lésions endométriosiques, enzyme dont l'activité sera indétectable chez

la femme saine. Cette enzyme (qui catalyse la conversion d'androstènedione en œstrone), en quantité suffisante permet la production locale d'œstradiol, elle est exprimée par l'endomètre et la lésion endométriale⁵⁸. De plus, la 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (17 β -HSD) catalyse encore la conversion de l'estrone en œstradiol et la 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase est déficiente, elle ne peut donc pas désactiver l'œstradiol en œstrone permettant ainsi une surexpression de l'hormone localement⁶¹. Ainsi, cette capacité qu'a la lésion endométriosique à produire de l'œstradiol est un fait qui peut faciliter le développement de la maladie.

En plus de l'augmentation de la production locale d'œstradiol dans l'endomètre et dans les lésions endométriales ectopiques, la femme souffrant d'endométriose présente une résistance à la progestérone (principalement en phase sécrétoire du cycle menstruel) qui contribue à la pathogenèse de la maladie. La progestérone, principalement produite en phase sécrétoire du cycle, inhibe l'action des œstrogènes, prépare l'endomètre à l'implantation et permet la différenciation des cellules (décidualisation). De ce fait, la progestérone va être dans l'incapacité d'activer la 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 (censée désactiver l'œstradiol)⁶¹. Cette résistance à la progestérone est étendue dans les lésions endométriosiques et permet une croissance encore plus grande de l'œstradiol local. L'œstradiol en quantité suffisante pourra ainsi favoriser la croissance des lésions endométriosiques⁵⁸.

II.1.3.7.3 Stress oxydant

Les femmes atteintes d'endométriose présentent un niveau plus élevé de marqueurs de stress oxydant que les femmes qui ne sont pas atteintes par cette pathologie (augmentation des ROS (Reactive Oxygen Species) ou radicaux libres, etc...). Normalement ce stress oxydant est neutralisé par les antioxydants⁶². Mais, une diminution de l'activité du système antioxydant est observé chez la femme endométriosique par diminution de l'activité enzymatique antioxydante (catalase, glutathion peroxydase etc...) et par diminution des concentrations de vitamine A, C et E⁶³. Ce stress oxydant aura pour conséquence une stimulation de la croissance des cellules endométriales.

II.1.3.7.4 Prédispositions génétiques

La prédisposition génétique et le rôle épigénétique chez la femme endométriosique a été mise en évidence par plusieurs études notamment par Rahmioglu *et al*^{64,65}. et Guo. La composante héréditaire de l'endométriose a ainsi pu être illustrée par la suite dans de nombreuses études

qui confirme que le taux de cas d'endométriose est plus élevé chez des proches parents de personnes atteintes d'endométriose. Les études de jumeaux en endométriose (des jumeaux monozygote) et plus particulièrement une étude australienne concentrant 3096 jumelles a permis de démontrer que les facteurs génétiques peuvent être considérés comme responsables de l'expression clinique de la maladie à hauteur de 51%, un chiffre d'héritabilité considéré comme important⁶⁶.

A ce jour, huit variantes génétiques communes robustes significatives à l'échelle du génome ont été associées à l'endométriose (plus particulièrement à des formes sévères à modérées de la maladie^{64,67} (*tableau I*)). Ces gènes ont chacun des fonctions biologiques allant du développement des organes génitaux féminins à des gènes impliqués dans la différenciation cellulaire, l'inflammation et la carcinogenèse. Les fonctions biologiques de ces gènes sont plus détaillées dans l'annexe 1.

Comprendre et identifier ces facteurs génétiques permet une meilleure compréhension de la maladie et aussi pourrait permettre de raccourcir le diagnostic, en particulier dans les formes les plus graves⁶⁸.

Tableau I : Les huit variantes génétiques significatives associées à l'endométriose.

SNP	Chr	Position (HG19)	P _{meta} [†]	OR _{all} [‡] (95% CI)	OR _{stage III/IV} [§] (95% CI)	Nearest gene (distance)
rs7521902	1	22490474	1.8 × 10 ⁻¹⁵	1.18 (1.13–1.23)	1.25 (1.16–1.33)	WNT4 (21 Kb)
rs13394619	2	11727257	2.9 × 10 ⁻⁸	1.13 (1.07–1.20)	1.18 (1.11–1.24)	GREB 1 (0)
rs4141819	2	67864425	8.8 × 10 ⁻⁶ (9.2 × 10 ⁻⁹)	1.08 (1.04–1.12)	1.16 (1.09–1.24)	Intergenic (ETA A1: 227 Kb)
rs1250248	2	216286843	1.1 × 10 ⁻⁴ (8.0 × 10 ⁻⁸)	1.11 (1.04–1.18)	1.26 (1.16–1.38)	FN1 (0)
rs7739264	6	19785338	6.2 × 10 ⁻¹⁰	1.11 (1.08–1.15)	1.20 (1.13–1.28)	ID4 (52 Kb)
rs12700667	7	25901389	1.6 × 10 ⁻⁹	1.13 (1.08–1.17)	1.22 (1.14–1.31)	Intergenic (miR-148a: 88 Kb, NFE2L3: 290 Kb)
rs1537377	9	22169450	1.0 × 10 ⁻⁸	1.12 (1.08–1.17)	1.18 (1.11–1.26)	CDKN2B-AS1 (48 Kb)
rs10859871	12	95711626	4.8 × 10 ⁻¹⁵	1.18 (1.13–1.22)	1.19 (1.11–1.27)	VEZT (17 Kb)

SNP : Single Nucleotide Polymorphism (polymorphisme d'un seul nucléotide) ; Chr : Chromosome ; P_{meta} : La méta-analyse p-value est tirée de Rahmioglu et al. 2014. Pour les gènes rs4141819 et rs1250248, les valeurs p de la méta-analyse incluent uniquement les étapes III/IV, les cas sont donnés entre parenthèses, qui atteignent une signification limite ; OR_{all} : Odds ratio incluant tous les cas d'endométriose, OR_{stage III/IV} : Odds ration des endométriose de stade III/IV ; kb : kilobase.

II.1.3.7.5 Facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux (et liés au mode de vie) jouent également un rôle dans la survenue de la maladie, à la fois par interaction avec les facteurs génétiques mais également

indépendamment. En effet, des toxiques, retrouvés dans l'environnement ou encore dans l'alimentation peuvent avoir une incidence sur l'apparition de la maladie. La dioxine a notamment été mise en cause (dans une étude Belge), mais également une exposition *in utero* au bisphénol A et aux œstrogènes et bien d'autres (perturbateurs endocriniens, rayons ultraviolets etc...) ^{26,68}.

II.2 Epidémiologie et facteurs de risque

II.2.1 Prévalence générale

On estime que 10 % des femmes en âge de procréer sont atteintes d'endométriose pelvienne (80% d'entre elles sont âgées de 25 à 80 ans) ^{27,69}. Mais la prévalence de la maladie varie beaucoup en fonction des groupes de femmes étudiés. Ainsi chez les femmes avec douleurs pelviennes chroniques elle s'étale de 2 à 74% selon les études ⁷⁰. Ces résultats sont dus à une certaine hétérogénéité mais la prévalence de l'endométriose est estimée à plus de 33% chez les femmes atteintes d'algies chroniques pelviennes ⁷¹. La maladie touche principalement des femmes en âge de procréer, est fréquente aussi bien chez l'adulte que chez l'adolescente et a été observée chez des filles aussi jeunes que 10 ans (La prévalence chez les filles de 11 à 13 ans est estimée à 12%) ²⁵.

La prévalence de l'endométriose chez les femmes infertiles serait très importante puisque qu'elle atteindrait 30 à 50% ²⁶.

II.2.2 Facteurs de risque

Des facteurs de risques ont été mis en évidence chez les femmes atteintes d'endométriose. Une exposition à ces derniers aurait une incidence positive sur le risque de développer la maladie.

L'âge tend à marquer un risque plus accru de développer l'endométriose puisque la maladie avant la ménarche est rare et diminue de fréquence après la ménopause. En effet, l'endométriose touche essentiellement des femmes en âge de procréer ^{72,73}.

Un âge bas à la première ménarche, des règles plus longues ainsi qu'un cycle menstruel écourtés seraient tout autant de facteurs de risque. Ils augmentent en effet l'exposition de la femme au sang menstruel et donc à son reflux, soutenant la théorie de l'implantation. Ces caractéristiques menstruelles associées à la nulliparité favoriseraient donc la survenue de l'endométriose chez les femmes qui y sont exposées ⁷⁴.

Des facteurs *in utero* semblent également avoir un impact sur la survenue de l'endométriose chez la femme (comme un faible poids à la naissance).

L'incidence chez les femmes de classe sociale supérieure serait plus élevée. Cette donnée est à analyser avec du recul car elle pourrait être le résultat d'un biais dans l'étude ; un biais d'accès au soin et un biais diagnostique (plus grande attention accordée à la douleur pelvienne et menstruelle dans les classes supérieures)⁷³.

Un lien entre la sensibilité à l'exposition au soleil ou les habitudes solaires et l'endométriose a été suggéré (notamment dans le cadre des facteurs environnementaux vu précédemment). A cela s'ajoute une association entre couleur de cheveux (roux) ou couleur claire des yeux (bleu/vert) et de la peau qui seraient plus représentées chez les femmes endométriosiques, mettant en avant l'hypothèse d'un phénotype sensible^{27,29}.

L'alcool, qui augmente l'activité aromatasase aurait une incidence sur la survenue de l'endométriose chez la femme. Une étude de 2013 a en effet démontré un risque relatif allant de 1,14 à 1,23 pour les consommatrices d'alcool (occasionnelles à intensives) par rapport aux femmes qui n'en consomment pas⁷⁰.

II.2.3 Facteurs protecteurs

D'un autre côté, des facteurs ont été décrits dans la littérature et seraient protecteurs d'une survenue d'endométriose chez la femme en âge de procréer.

La parité féminine diminuerait ainsi le risque de voir se développer des lésions endométriosique chez la femme ayant poursuivi une ou plusieurs grossesses. Ceci est dû notamment au taux élevé de progestérone lors de la grossesse²⁷.

La prise de contraceptifs oraux combinés a un effet protecteur sur l'apparition de l'endométriose. En diminuant le flux sanguin lors des règles, elle expose dans une moindre mesure les femmes au reflux. Cet effet n'est protecteur que tant qu'on prend des contraceptifs oraux combinés, des études ont montrés qu'il pouvait y avoir une inversion de cet effet chez les anciennes utilisatrices de ces contraceptifs à l'arrêt de la prise^{27,72}.

L'activité sportive intensive et une exposition au tabac importante diminueraient le risque de la maladie par altération de la synthèse d'œstrogènes. Les femmes en surpoids semblent être moins touchées par la maladie, mais cela peut également être dû à un biais de diagnostic (plus difficile chez cette population)⁷⁵.

II.3 Clinique : manifestations cliniques

L'endométriose asymptomatique est très fréquente, elle représenterait 25 à 50% des cas d'endométriose⁷⁶. Elle peut être découverte fortuitement lors d'une coelioscopie (entre 2 à 50% des cas)⁴⁰. La symptomatologie est très variable d'une femme à l'autre, il n'est donc pas possible d'étudier avec exactitude la prévalence des symptômes, mais un tableau symptomatique semble quand même se dessiner avec la douleur, qui toucherait 50 à 91% des femmes endométriosiques et l'infertilité comme principaux signes alertant (*tableau II*).

Tableau II : Symptômes courants de l'endométriose et taux d'occurrence⁷⁷

Dysménorrhées	60-80%
Douleurs chroniques pelvienne	40-50%
Dyspareunie profonde	40-50%
Infertilité	30-50%
Douleurs menstruelle sévère et flux irrégulier et /ou spotting prémenstruel	10-20%
Ténesme, dyschésie, constipation ou diarrhée	1-2%
Dysurie, pollakiurie, hématurie	1-2%

II.3.1 Symptômes

II.3.1.1 La douleur

La douleur chez la femme endométriosique est au centre de la maladie et même si aucune douleur endométriosique n'est un symptôme pathognomonique elle n'en reste pas moins le premier signe évocateur de la maladie. Les douleurs liées à l'endométriose sont couramment appelées les « 5d » (les 5 douleurs)⁵². (*Figure 16*)

La douleur survient chez la femme endométriosique par différentes activations du système nerveux central :

- Une infiltration des nerfs proches des lésions endométriosiques,
- Une innervation des adhérences (dont la densité est corrélée à la sévérité des symptômes⁷⁸),

- Une cascade de réaction inflammatoires déclenchée par les lésions endométriosiques qui vont aboutir à la sécrétion de prostaglandine notamment (et d'autres facteurs inflammatoires)⁷⁹.

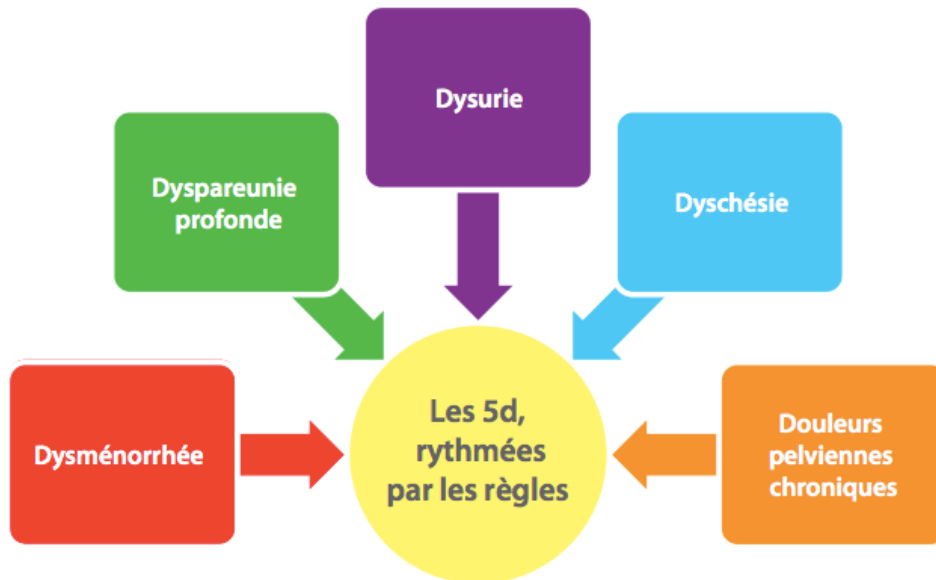


Figure 14: Les cinq douleurs de l'endométriose (5d)⁵²

II.3.1.1.1 Les dysménorrhées

En 2013, De Graaf a publié des résultats sur 931 femmes atteintes d'endométriose montrant que 59% d'entre elles avaient rapporté une dysménorrhée⁸⁰. Les dysménorrhées sont des douleurs apparaissant sous forme de spasmes aigus et intermittents tout au long des règles et sont intenses et peuvent s'aggraver dans le temps, pour devenir chronique au cours de la vie de la femme jusqu'à pouvoir être invalidantes. Les douleurs sont généralement centrées dans la zone sus-pubienne et peuvent irradier vers l'arrière des jambes ou encore dans le bas du dos⁸¹. Il existe une association entre les dysménorrhées et l'endométriose (même si ces dysménorrhées ne sont pas spécifique d'un seule type d'endométriose) et les douleurs varient d'intensité selon l'atteinte endométriosique (cul-de-sac de Douglas par exemple)^{70,82}.

II.3.1.1.2 Dyspareunies

Dans son étude, De Graaf a montré que sur 56% des femmes interrogées (endométriosiques) déclaraient une dyspareunie profonde, qui peut notamment être intensifiée dans certaines positions⁸⁰. Elles peuvent également dépendre de l'atteinte structurale de l'endométriose mais évoque surtout une atteinte des ligaments utérosacrés d'une endométriose profonde⁷⁰.

II.3.1.1.3 Dysurie et symptômes urinaires

On retrouverait des troubles urinaires chez 11% des patientes atteintes d'endométriose profonde (2% des endométrioses à tout stade)⁸³. Les troubles urinaires comme la dysurie ou l'hématurie sont plus souvent retrouvés lorsqu'il y a atteinte vésicale de l'endométriose, mais certaines patientes peuvent présenter des troubles urinaires comme une pollakiurie ou une urgenturie sans aucune lésion au niveau de la vessie. L'hématurie est retrouvée dans 1/3 des cas de patientes avec endométriose vésicale et est un symptôme pathognomonique⁷⁰.

II.3.1.1.4 Dyschésie et troubles anorectaux

Les troubles anorectaux sont souvent la résultante d'une endométriose colorectale. Il s'agit de troubles du transit pendant les règles, comme des dyschésies terminales (allant jusqu'à l'absence de selle pendant toute la durée des menstruations), ou des diarrhées, des douleurs à la défécation voir même des rectorragies^{84,85}.

II.3.1.1.5 Douleurs pelviennes chroniques

Les douleurs pelviennes chroniques font l'objet d'une controverse dans leur définition propre puisque selon les chercheurs et les études, elle seront distinguées des dysménorrhées et des dyspareunies ou non⁸⁶. Les douleurs pelviennes chroniques dans leur définition (lorsqu'elles ne comprennent pas les dyspareunies et les dysménorrhées) sont des douleurs pelviennes non liées aux menstruations⁸⁷. Vercellini *et al.* en 1990 et Fauconnier *et al.* en 2005 préconisent une définition plus large de ces douleurs notamment parce que l'endométriose associe souvent plusieurs symptômes douloureux et car il existe une corrélation entre les dysménorrhées, les dyspareunies profondes et la douleur pelvienne non menstruelle^{88,89}.

Les douleurs pelviennes chroniques (incluant dysménorrhées et dyspareunies) sont très fréquentes dans la population générale (1 femme sur 7 aux Etats-Unis d'après Mathias *et al.*⁹⁰)

rendant ce symptôme peu spécifique. Pour attribuer les symptômes de la douleur pelvienne chronique à l'endométriose, la sémiologie des symptômes et les caractéristiques (localisation, profondeur etc...) peuvent servir de base⁸⁸.

II.3.1.2 L'infertilité

D'après des études, 30 à 50% des femmes atteintes d'endométriose sont infertiles tandis que 20 à 50% des femmes infertiles sont atteintes d'endométriose⁷⁷. Les femmes atteintes d'endométriose ont une fécondité mensuelle soit une chance de procréer de façon naturelle d'environ 2 à 10% par mois (contre 15 à 20% pour les couples « normaux »)^{77,91}.

Même si le lien entre endométriose et infertilité est cliniquement reconnu, il est débattu depuis de nombreuses années. En effet, de nombreuses preuves de l'association entre infertilité et endométriose ont été mises en avant, mais un mécanisme clair ou une relation causale n'ont pas été établis.

Mécanismes de l'infertilité.

Si un seul mécanisme associant l'infertilité à l'endométriose n'a pu être adopté de façon unanime, plusieurs mécanismes ont été proposés afin d'expliquer biologiquement ce phénomène. Toutes les étapes de la reproduction sont touchées, de l'ovulation à l'implantation, ainsi que les structures entrant en jeu dans la reproduction (utérus, ovaires, environnement pelvien)⁹².

Facteur pelvien.

Les adhérences pelviennes ou péritubales majeures résultant de l'endométriose peuvent altérer la libération de l'ovocyte par l'ovaire ou le transport de celui-ci en perturbant la liaison tubo-ovarienne ou la perméabilité du tube^{77,91}.

Phénomène inflammatoire lié à l'endométriose

Nous avons vu que l'endométriose provoque une inflammation pelvienne, cette inflammation qui affecte le liquide péritonéal dont le volume est augmenté chez les femmes endométriosiques va également altérer les interactions entre le sperme et l'ovocyte^{29,92}. En effet, la fécondation des ovocytes a lieu à l'extrémité distale de la trompe de Fallope, dans l'ampoule au voisinage des ovaires. Avec une large ouverture dans la cavité pelvienne, l'ampoule est donc très largement exposée au liquide péritonéal. Ainsi, des changements dans ce liquide pourraient logiquement affecter la fécondation de ces ovocytes et ainsi la conception naturelle. Les concentrations élevées de facteurs pro-inflammatoires et cytokines notamment,

de facteurs de croissance et angiogéniques ainsi que des dysfonctionnements phagocytaires des macrophages vont ainsi conduire à créer un environnement hostile au bon fonctionnement des ovocytes, spermatozoïdes, des embryons ou encore des trompes de Fallope⁹¹. Les interleukines vont par exemple altérer la mobilité des spermatozoïdes, le stress oxydant lié à l'endométriose altérerait la réaction acrosomique, les prostaglandines cytotoxiques affectent les ovocytes (et ainsi les embryons)⁹².

Le facteur ovarien.

L'endométriose aurait un impact sur la réserve ovarienne en abaissant cette dernière. La réserve ovarienne correspond au nombre de follicules ovariens présents chez une femme. Le déclin de follicules est un phénomène normal qui arrive avec l'âge, cependant dans le cas de l'endométriose, la réserve pourrait s'amenuiser de façon plus précoce⁹². Le fait de savoir si l'endométriose influence la qualité ou la quantité ovocytaire est encore débattu à l'heure actuelle²⁹. Car concernant la qualité ovocytaire il semblerait qu'au vu du microenvironnement folliculaire dans lequel mature l'ovocyte elle puisse être affectée. Mais les conclusions concernant ce point ne sont pas définitives à cause du manque de résultats⁹³.

Le facteur utérin.

Certaines études ont rapporté que l'implantation utérine était affectée par des changements de réceptivité de l'endomètre chez la femme endométriosique abaissant ainsi la fécondité⁷⁷. Les altérations de l'endomètre chez les femmes atteintes d'endométrioses sont indépendantes des concentrations circulantes d'œstradiol et de progestérone mais découlent plutôt d'événements locaux. Les anomalies sont de deux types : production anormale d'œstradiol (liée à l'inflammation) qui perturberait l'activité péristaltique du myomètre et une résistance aux effets de la progestérone⁹². Récemment, une étude a mis en évidence de très faibles niveaux d'une enzyme impliquée dans la synthèse du ligand de l'endomètre pour la L-sélectine (une protéine qui recouvre le trophoblaste à la surface du blastocyste) et qui ainsi ne favoriserait pas l'implantation et serait un frein à la reproduction^{77,91}. Des niveaux élevés d'anticorps IgG et IgA (auto-anticorps dirigés contre les antigènes de l'endomètre) et de lymphocytes peuvent être trouvés dans l'endomètre des femmes atteintes d'endométriose, ceci peut aussi altérer la réceptivité endométriale et l'implantation d'embryons⁷⁷.

II.4 Diagnostic

Il n'existe pas de symptôme pathognomonique dans l'endométriose, les symptômes principaux que sont la douleur et l'infertilité sont souvent les premiers signes évocateurs de la maladie⁸⁶. Dans l'endométriose, qui est une maladie avec une symptomatologie très variée et variable d'une patiente à l'autre, l'interrogatoire bien qu'il ne suffise pas, va être fondamental dans la pose du diagnostic. Le diagnostic est difficile car il se base d'abord sur des symptômes qui peuvent évoquer d'autres maladies. Un délai important est observé entre l'apparition des premiers symptômes de la maladie et la pose du diagnostic, entre 5 à 11 ans⁸⁶ (selon les études), un retard lié au tabou qui entoure les signes cliniques et qui est encore très présent dans la société et à une méconnaissance de la maladie et de ses symptômes par les femmes⁵².

La HAS (Haute Autorité de Santé) a dévoilé de nouvelles recommandations en décembre 2017 notamment sur la démarche diagnostique dans la prise en charge de l'endométriose. Ces recommandations mettent en avant le type d'examen de première intention que sont l'examen clinique (avec examen gynécologique) et l'échographie pelvienne (figure 17)⁹⁴.

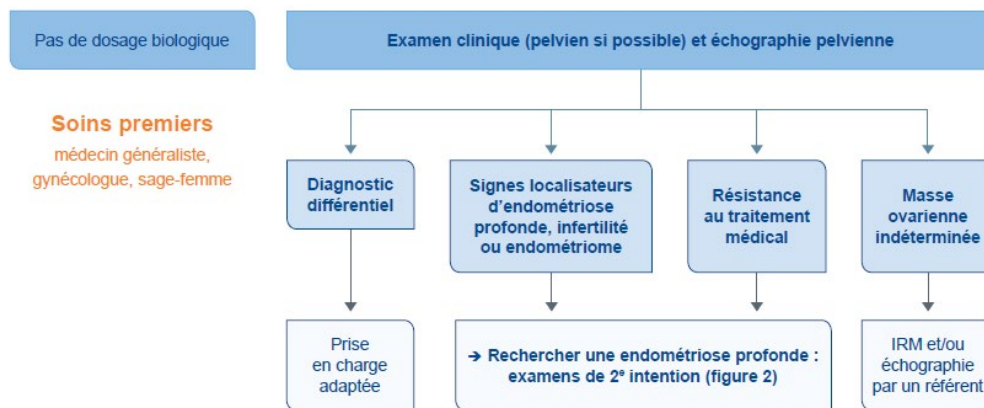


Figure 15: Examen de première intention à la recherche d'une endométriose⁹⁴

II.4.1 Examen clinique

L'examen clinique est la première étape dans la prise en charge diagnostique de l'endométriose (figure 17). Il comprend deux étapes qui sont très importantes ; l'interrogatoire et l'examen clinique à proprement parler.

II.4.1.1 Interrogatoire

En cas de consultations pour des douleurs pelviennes chroniques ou suspicion d'endométriose chez une patiente présentant des douleurs évocatrices de la maladie (dysménorrhées, dyspareunies, etc.), il est primordial d'évaluer l'intensité de la douleur grâce à une échelle, d'évaluer la qualité de vie grâce à un questionnaire adapté mais également de rechercher des symptômes évocateurs et localisateurs de la maladie⁹⁴. L'interrogatoire devra être précis et tourné vers la recherche des symptômes de l'endométriose (y compris troubles digestifs, vésicaux et troubles à la défécation). Il est important de mettre en évidence la variabilité de la symptomatologie en fonction du cycle menstruel⁹⁵.

II.4.1.1.1 Echelle de douleur

Pour évaluer l'intensité de la douleur, les échelles numériques (EN) (figure 18) ou encore l'échelle visuelle analogique (EVA) (figure 19) paraissent les plus simples à utiliser, les plus reproductibles les plus fiables et les plus pertinentes cliniquement⁷⁹. La HAS qualifie de dysménorrhées intenses les dysménorrhées évaluées à une intensité supérieure à 8 et place cette douleur comme un des principaux signes évocateur de l'endométriose (avec notamment une résistance aux antalgiques de palier 1 et un absentéisme professionnel ou scolaire)⁹⁴.



Figure 16 : Echelle Numérique (EN)⁹⁶

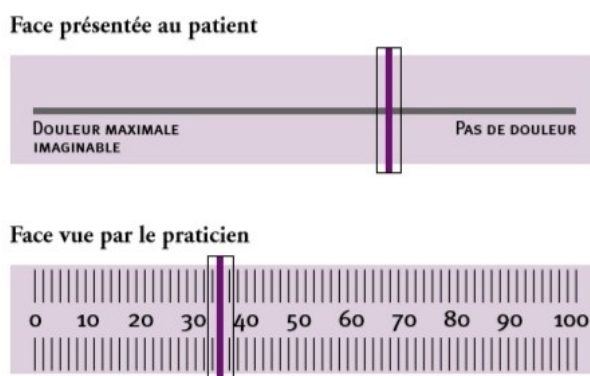


Figure 17 : Echelle Visuelle Analogique (EVA)⁹⁶

Dans les années 2000, un questionnaire spécifiquement destiné à évaluer la douleur liée à l'endométriose a été développé. Il comprend la liste des symptômes douloureux (comme les dysménorrhées, dyspareunies profondes, etc.) et entreprend son évaluation en termes d'intensité (grâce à l'échelle EVA) et de fréquence. Ce questionnaire a permis de construire un modèle de prédiction d'endométriose précoce avec une sensibilité de 74,5%⁷⁰. L'endométriose peut être associée à un phénomène de sensibilisation (modification des seuils de douleurs), et doit être recherchée dans la compréhension de la douleur liée à la maladie²⁸.

II.4.1.1.2 Questionnaire de qualité de vie

Selon la HAS, l'interrogatoire associé à la recherche de l'endométriose doit comprendre un questionnaire sur la qualité de vie afin d'évaluer le retentissement social et mental de la maladie sur les patientes. En cours d'endométriose, le recours au questionnaire aura pour but d'abord d'évaluer l'impact de la maladie, puis d'orienter la prise en charge et le traitement de la patiente (mais servira aussi à suivre l'efficacité de cette prise en charge)⁷⁰. Les tests utilisés sont principalement l'*Endometriosis Health Profile-30* (EHP-30) (et sa version courte l'EHP-50 qui est un questionnaire spécifiquement dédié aux patientes endométriosiques validé en langue française), ou le questionnaire SF-36 qui est un questionnaire de qualité de vie générique.³⁰

Gao *et al.* et leur revue systématique sur tous les questionnaires de qualité de vie utilisés en endométriose ont démontré que seul le questionnaire EHP-30 était pertinent dans l'étude de la qualité de vie chez la femme endométriosique⁷⁰. C'est un questionnaire axé autour de plusieurs dimensions telles que les douleurs, l'état émotionnel, l'infertilité etc. La longueur du test et sa difficulté d'interprétation ont été soulagées par sa version courte qui présente un réel intérêt dans la pratique clinique quotidienne⁷⁹.

II.4.1.2 Examen gynécologique

Selon les recommandations de la HAS, en présence de symptômes évocateurs d'endométriose, il est fortement recommandé d'effectuer un examen gynécologique incluant l'examen du cul-de-sac vaginal postérieur. L'examen se pratique à l'aide d'un speculum et doit comprendre un toucher vaginal et rectal.

A l'examen au speculum, il faut d'abord rechercher des lésions bleutées à l'inspection de l'aire rétrocervicale qui, si elles sont observées vont signer le diagnostic. La recherche de l'existence de nodule se fait au toucher vaginal au niveau des ligaments utérosacrés ou du cul-de-sac de Douglas⁹⁵, la suite de l'examen doit comprendre la recherche de douleurs à la mise en tension des ligaments utérosacrés, un utérus rétroversé ou des annexes fixées au toucher vaginal⁹⁴. L'examen peut comprendre un toucher rectal si l'on suspecte une atteinte de la paroi postérieure. Un examen pendant les règles améliore la sensibilité de l'examen⁸⁶.

II.4.2 Examen paraclinique

Les examens clinique et gynécologique sont très important dans la pose du diagnostic de l'endométriose mais ne sont pas suffisants. Un examen paraclinique est nécessaire afin de confirmer la présence de la maladie et de préciser les localisations, l'aspect et la taille des lésions endométriosiques.

II.4.2.1 Echographie pelvienne de première intention

L'échographie pelvienne est un examen de première intention dans la recherche de la maladie²⁸. L'échographie pelvienne sera réalisée principalement par voie endovaginale car elle est très performante pour affirmer ou infirmer le diagnostic d'endométriome. En effet, la sensibilité et la spécificité de cet examen est de 84 à 90% dans le diagnostic des endométriomes⁹⁷. L'échographie peut être réalisée par un échographiste non expert, et le diagnostic d'endométriome à la suite de cet examen peut être posé par l'ensemble des praticiens selon l'ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology)^{28,97}. En cas de masse ovarienne indéterminée, une nouvelle échographie, cette fois-ci réalisée par un expert, ou une IRM pelvienne sont recommandées en deuxième intention⁹⁴.

Chez les patientes présentant des endométriomes, il est recommandé de rechercher des lésions d'endométriose profonde (car la présence de celles-ci est souvent associée aux endométriomes)⁹⁴.

L'échographie pelvienne, si elle est pratiquée par un expert, gagne en performance, mais n'est recommandée qu'en deuxième intention. Si une lésion profonde est caractérisée en échographie (et associée à des signes évocateurs), l'expert peut retenir le diagnostic d'endométriose profonde²⁸.

II.4.2.2 IRM et échographie réalisées par un référent

L'IRM réalisée par un radiologue référent est un examen de deuxième intention avec l'échographie endovaginale réalisée par un échographiste référent (figure 20). Elles permettent de rechercher une endométriose profonde et apportent des informations différentes et complémentaires⁹⁴.

L'IRM est plus sensible pour la détection des :

- Atteintes des ligaments utérosacrés
- Atteintes vaginales
- Atteinte de la cloison rectovaginale
- Localisations spécifiques (localisation digestives extra-pelviennes)

L'échographie pelvienne réalisée par un référent est plus sensible pour la détection des :

- Atteintes du rectum
- Atteintes rectosigmoïdiennes.

Ces deux examens permettent de détecter les atteintes vésicales^{28,94,97}.

L'échographie pelvienne et l'IRM pelvienne ont des performances similaires pour le diagnostic d'endométriose ovarienne typique. Mais l'IRM n'est pas recommandé dans le diagnostic des endométriomes, elle est plutôt utilisée pour diagnostiquer l'endométriose profonde^{97,98}.

Ces deux examens doivent ainsi décrire la taille et la localisation des lésions et ainsi aboutir à une cartographie qui va permettre d'aiguiller la prise en charge thérapeutique de la patiente^{94,98}.

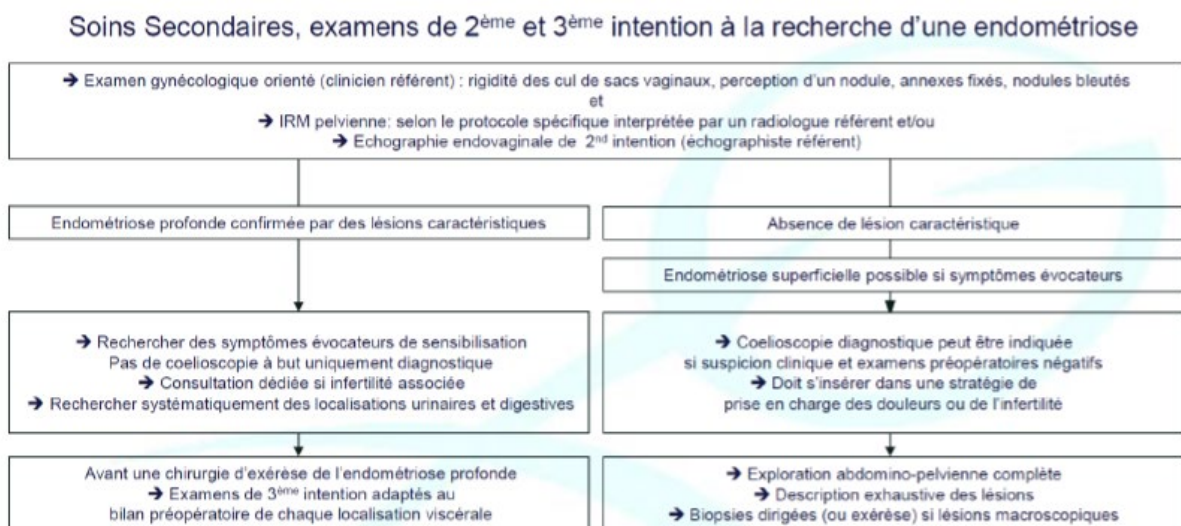


Figure 18 : Examens de deuxième intention à la recherche d'une endométriose⁹⁴

II.4.2.3 Echo-endoscopie rectale, colo-scanner et coelioscopie

Des examens complémentaires peuvent être conduits et demandés par le spécialiste dans des situations spécifiques, ils sont appelés examens complémentaires de troisième intention (figure 18). L'écho-endoscopie rectale sera plus performante dans le diagnostic des atteintes rectosigmoïdienne et sera donc utile à l'exploration de l'endométriose avec ces atteintes-là. Cet examen est également intéressant en confirmation préopératoire avant une chirurgie d'exérèse. Le colo-scanner est recommandé par la HAS dans la confirmation des lésions coliques plus en amont^{28,98}.

La coelioscopie est utile au diagnostic des lésions endométriosiques superficielles car l'IRM et l'échographie pelvienne ne permettent pas la mise en évidence de lésions superficielles. La coelioscopie en revanche, n'est pas recommandée dans le diagnostic de l'endométriose profonde et doit être précédée d'autres examens, elle permet également d'éliminer un diagnostic d'endométriose si au contraire elle ne met pas en évidence de lésions visibles⁹⁴.

II.4.3 Prise en charge thérapeutique

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de traitement curatif de l'endométriose, mis à part l'exérèse totale des adhérences endométriosiques par chirurgie. La prise en charge est dépendante de différents facteurs tels que la douleur, les antécédents médicaux, le désir de grossesse etc. Le traitement de l'endométriose, hors traitement de l'infertilité liée à la maladie, repose sur la gestion de la douleur et sur la diminution du risque de récurrence³⁰.

II.4.3.1 Traitement hormonal en cas de symptômes sans infertilité et/ou sans désir de grossesse.

Le traitement des douleurs se fait généralement par la prise d'antalgiques, mais cette stratégie n'est pas recommandée au long cours dans le cas de l'endométriose dû aux nombreux effets indésirables gastriques et rénaux qu'entraîne la prise d'AINS (anti-inflammatoire non stéroïdiens) sur une longue durée. De plus aucune donnée n'a évalué l'efficacité des antalgiques de palier 1, 2 ou 3⁹⁴. Le traitement des douleurs dans l'endométriose repose donc globalement sur un traitement hormonal visant à provoquer une aménorrhée et bloquer la fonction ovarienne, lorsqu'il n'y a pas de désir de grossesse.

Selon la HAS, Les traitements de première intention en endométriose douloureuse sont⁹⁴ :

- Les contraceptifs oestroprogestatifs

La prise de contraceptifs oestroprogestatifs chez la femme endométriose a montré son efficacité dans la diminution des dysménorrhées avec une diminution du score de 3 à 9 points sur 10 sur l'échelle de douleur EVA^{94,99}.

- Le SIU (Système intra-utérin) au Lévonorgestrel (Mirena®)

Le SIU a démontré une diminution du score d'environ 6 points sur 10 sur l'échelle de douleur EVA par les patientes atteintes d'endométriose⁹⁹.

Les traitements hormonaux de seconde intention selon la HAS sont :

- Les contraceptifs microprogestatifs oraux au désogestrel
- L'implant à l'étonogestrel (Nexplanon®)

Ces deux traitements progestatifs ont démontré leur action, tout comme le SIU au lévonorgestrel dans la diminution des douleurs de l'endométriose

- Les antagonistes de la GnRH⁹⁴

Les antagonistes de la GnRH ont démontré leur efficacité dans la diminution de la douleur de l'endométriose (dysménorrhées et douleurs pelviennes²⁸) de 3 à 6 points sur l'échelle de douleur EVA. Les antagonistes de la GnRH doivent être prescrits avec une *add-back* thérapie (c'est-à-dire l'ajout d'un macroprogestatif associé à un œstrogène afin de limiter les effets secondaires importants sur la durée de la classe thérapeutique^{96,101-103}).

Le choix de la thérapeutique doit se faire en accord avec la patiente, en prenant en compte les antécédents médicaux ainsi que les effets secondaires et les contre-indications éventuelles⁹⁹.

Le traitement hormonal de l'endométriose prend également place dans la stratégie thérapeutique post opératoire, en effet il est recommandé de prescrire un traitement hormonal pour réduire le risque de récurrence après l'opération, s'il n'y a pas de désir de grossesse. Dans ce cas les contraceptifs oestroprogestatifs en continu sont recommandés^{28,101}.

II.4.3.2 Traitement chirurgical

La tendance est plutôt à diminuer la chirurgie, que ce soit dans la prise en charge de l'infertilité ou de la douleur car la balance bénéfique/risque n'est pas toujours bonne avec des risques de séquelles.

En dehors de la fertilité, la chirurgie aura pour but de traiter la douleur, la patiente asymptomatique ne se verra pas proposée de chirurgie. Le traitement de la douleur lié à

l'endométriose par chirurgie n'est pas un traitement de première intention et ne concerne qu'un très petit pourcentage de patientes dont la douleur est résistante aux hormones.

Le choix entre le traitement hormonal et le traitement chirurgical se fait notamment en fonction du souhait de grossesse, des antécédents thérapeutiques ainsi que de leur échec, effets indésirables ou contre-indication, des caractéristiques de la douleur, intensité, localisation²⁸. La chirurgie par voie coelioscopique est recommandée en premier par la HAS⁹⁴.

II.4.3.2.1 Traitement chirurgical pour les douleurs

Le traitement par chirurgie des lésions d'endométriose pelvienne minime à légère permet de soulager la douleur à court et moyen terme⁹⁴. Les implants endométriosiques peuvent être « nettoyés » par la technique de destruction ou par la technique d'exérèse.

Dans le cadre de la chirurgie de l'endométriome ovarien, on privilégiera la voie coelioscopique associée à de moindres douleurs et complications postopératoires. La pertinence de l'acte est soutenue par les douleurs provoquées par l'endométriome (dysménorrhées, dyspareunies etc.) mais aussi par les risques de complications possibles (rupture). Le traitement chirurgical a de meilleurs résultats que le traitement hormonal sur la diminution de la taille des endométriomes mais il existe un risque de diminution de la réserve ovarienne, il conviendra donc d'éviter au maximum cette chirurgie chez la femme jeune¹⁰².

Pour l'endométriose profonde, la prise en charge et la technique de chirurgie dépendra de la localisation des atteintes avec pour principal objectif le soulagement de la douleur chez les femmes ne souhaitant pas obtenir une grossesse. Dans le cadre d'une endométriose profonde il s'agira d'une chirurgie complexe comportant des risques et qui doit être réalisée dans des centres de références par des experts formés et sensibilisés aux enjeux d'une telle chirurgie. La chirurgie peut consister par exemple en une cystectomie partielle dans les atteintes vésicale, une résection urétérale ou encore une hystérectomie conservatrice. Ces chirurgies, pour certaines radicales, sont généralement proposées aux les femmes ne souhaitant pas poursuivre un désir de grossesse, dans le cas où la femme désirerait une grossesse ou consulterait dans le cadre d'une infertilité liée à l'endométriose connue ou découverte fortuitement, d'autres stratégies thérapeutiques sont à mettre en place^{94,102,103}.

II.4.3.2.2 Traitement chirurgical dans le traitement de l'infertilité (ou avec désir de grossesse)

Le traitement chirurgical dans le cadre d'un désir de grossesse fait partie d'une plus large décision médicale. En effet, l'endométriose ayant des conséquences sévères sur la fertilité, la décision de la chirurgie se fait selon de nombreux critères en association ou non avec d'autres traitements telle que l'AMP (Assistance Médicale à la Procréation).

En conclusion, l'endométriose est une maladie à forte prévalence (estimée à 10% de la population féminine en âge de procréer), dont la physiopathologie reste encore hypothétique et probablement le résultat de plusieurs mécanismes complémentaires. C'est une maladie dont les symptômes sont lourds et avec un retentissement sur la qualité de vie à court et long terme très fort. Même si les douleurs restent le principal symptôme de la maladie et sont même invalidantes pour certaines patientes, l'infertilité pour la moitié des femmes qui en sont atteintes est une conséquence très lourde dont la prise en charge va s'avérer complexe et longue.

Partie III : Prise en charge de l'infertilité induite par l'endométriose

III.1 Endométriose et infertilité

III.1.1 Rappel

III.1.1.1 Facteurs de risque et facteurs étiologiques

Comme nous l'avons déjà vu, l'endométriose est une maladie complexe d'origine multifactorielle. Il existe plusieurs facteurs de risque mais également plusieurs facteurs étiologiques (Figure 21).

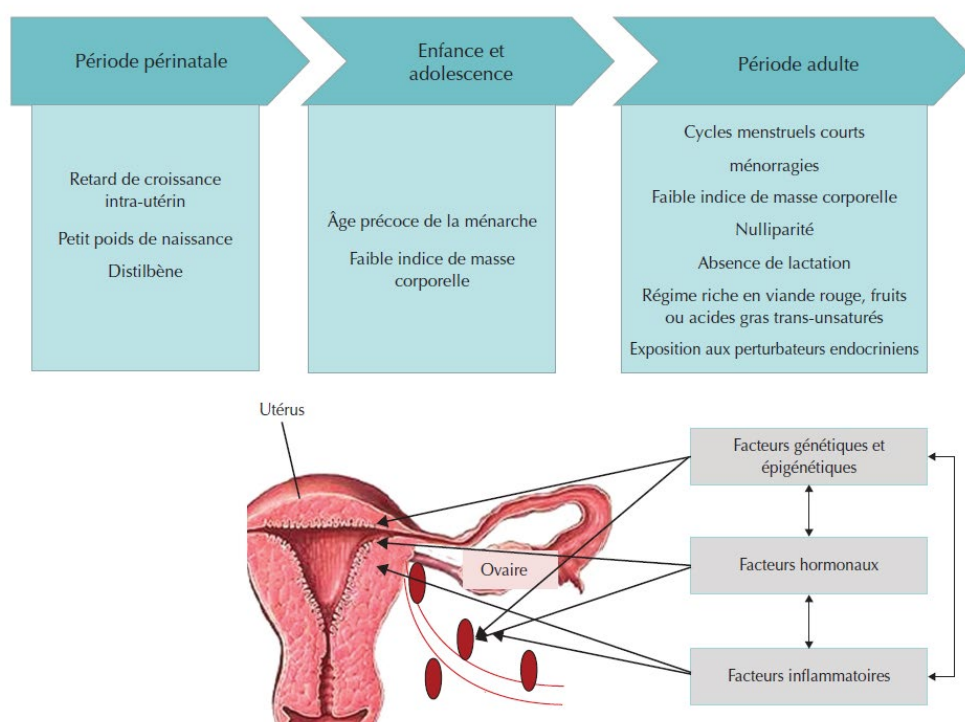


Figure 19: Facteurs étiologiques de l'endométriose aux différentes périodes de la vie d'une femme.¹⁰⁴

III.1.1.2 Mécanismes des effets de l'endométriose sur la fertilité féminine

Comme nous l'avons vu plus tôt, les mécanismes pro-inflammatoires jouent un rôle indéniable dans l'altération de la fertilité chez la femme atteinte d'endométriose. Mais ils ne sont pas les seuls mécanismes à avoir été mis en évidence. Ils seront en effet accompagnés de modifications anatomiques pelviennes, de l'endomètre et des atteintes ovariennes comme le présente la figure 22⁹².

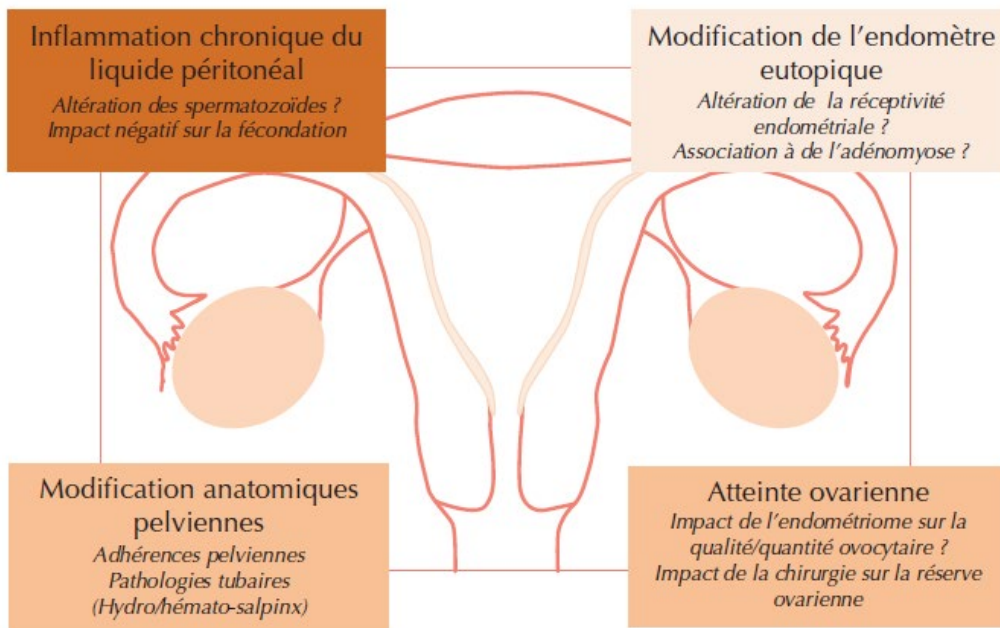


Figure 20: Mécanismes liés à l'endométriose ayant un impact négatif sur la fertilité féminine

III.1.2 Exploration de la fertilité chez une femme endométriosique ayant un désir d'enfant

En complément des examens effectués préalablement chez la patiente endométriosique pour le diagnostic et la classification de ses atteintes pathologiques, un bilan d'infertilité sera effectué dans le cas où un désir d'enfant se ferait ressentir.

Les examens effectués et vus précédemment consistent en un examen clinique et paraclinique avec notamment une évaluation des douleurs et du retentissement sur la qualité de vie ainsi qu'une étude précise et complète des lésions liées à la maladie par échographie pelvienne (ou autre examens d'imagerie en deuxième et troisième intention).

A cela, dans l'exploration de la fertilité va s'ajouter un bilan d'infertilité comprenant un bilan biologique de la réserve ovarienne avec dosage de plusieurs hormones (LH, FSH et AMH (Hormone Anti-Müllérienne)), une évaluation du compte de follicules antraux, l'étude de la perméabilité tubaire et le dépistage des troubles sexologiques^{105,106}.

III.1.2.1 Bilan biologique de la réserve ovarienne

III.1.2.1.1 Dosage hormonal

Dans le cadre d'un projet d'enfant, d'autres facteurs biologiques vont pouvoir être dosés et évalués afin d'affiner au mieux la stratégie de prise en charge de la patiente ou du couple en désir d'enfant.

Tout d'abord un bilan de la réserve ovarienne pourra être conduit. Ce bilan va comporter le dosage de plusieurs hormones telles que la FSH, la LH, l'hormone anti-müllérienne ou AMH ou encore l'œstradiol à J3 du cycle.

L'hormone anti-müllérienne est l'hormone sécrétée par les follicules qui sont en croissance, elle est l'un des marqueurs de la réserve ovarienne utilisé chez les patientes endométriosiques pour prédire le pronostic reproductif spontané après chirurgie, mais il est également le marqueur le plus fiable dans la prédiction de la réponse à une stimulation ovarienne contrôlée dans le cadre d'une FIV (Fécondation *in vitro*).

L'œstradiol à J3 du cycle chez la femme atteinte d'endométriose permet d'évaluer le fonctionnement ovarien¹⁰⁵.

III.1.2.1.2 Compte de follicules antraux ou CFA

Le comptage des follicules antraux est un marqueur quantitatif satisfaisant de la réserve ovarienne. Le nombre de follicules antraux est défini par l'ensemble des follicules compris entre 2 et 10 mm de diamètre présents sur les ovaires. Sa mesure s'effectue par échographie pelvienne ou par voie endovaginale (figure 23)¹⁰⁷.

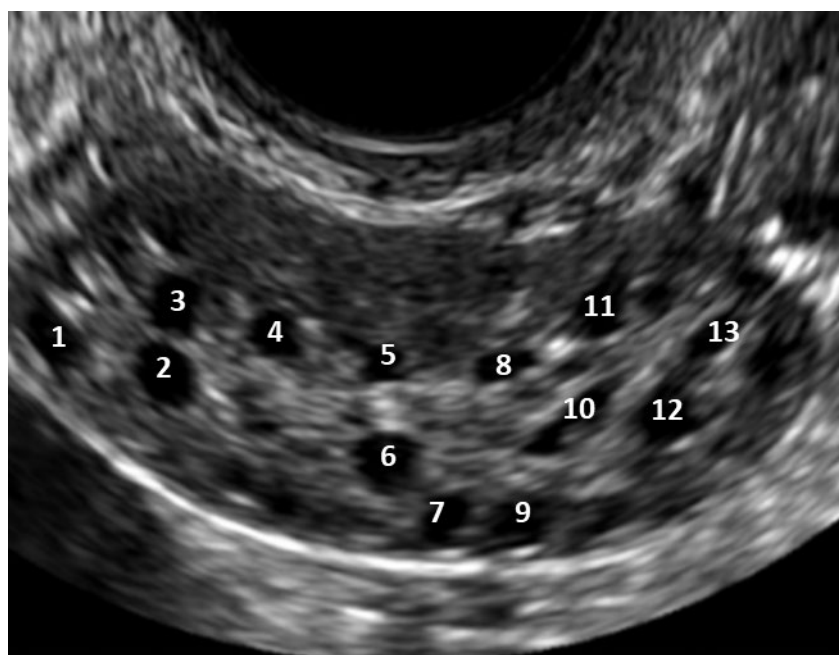


Figure 21: Comptage de 1 à 13 des follicules antraux par échographie bidimensionnelle, image de l'ovaire avec présence de plusieurs follicules¹⁰⁷

Le bilan biologique de la réserve ovarienne vient donc compléter les examens réalisés préalablement dans la description de l'atteinte lésionnelle de la femme endométriosique et permet de prévoir la meilleure stratégie de prise en charge dans le cas d'un désir d'enfant. En effet, tous ces examens permettent de prédire de la reproductibilité spontanée post opératoire mais également la réponse à une stimulation ovarienne dans le cadre d'une procréation médicalement assistée. Ce sont de bons marqueurs de la réserve ovarienne même si celle-ci reste encore compliquée à évaluer chez les femmes endométriosiques. D'une part, car il peut y avoir présence d'endométriomes rendant difficile la lecture de l'échographie et donc le comptage des follicules antraux. D'autre part, parce que le taux d'AMH peut se retrouver altéré par des traitements hormonaux sur du long cours (souvent prescrits aux femmes endométriosiques) mais aussi par le retentissement ovarien que l'endométriose elle-même peut engendrer¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

III.1.2.2 Etude de la perméabilité tubaire et de l'état utérin

Si l'évaluation de la réserve ovarienne est un pilier stratégique de la décision de prise en charge de l'infertilité chez la femme endométriosique, l'étude de la perméabilité tubaire n'en est pas moins importante. Elle peut être explorée par laparoscopie (et ce, même en amont du bilan de fertilité de la femme endométriosique), par hystérosalpyngographie ou lors de la coelioscopie. Ces examens, complétés par un examen de fertilité masculine permettent eux-aussi d'aiguiller la prise en charge du couple en désir d'enfant¹⁰⁵.

L'état utérin est quant à lui étudié à l'IRM ou à l'échographie qui permettent d'identifier s'il y a présence d'anémoyose (forme intra-utérine de l'endométriose plutôt rare) et d'évaluer la taille de la zone jonctionnelle. La présence d'adénomyose est en effet un facteur de mauvais pronostic à l'AMP¹⁰⁶

III.1.2.3 Test diagnostic de la fertilité masculine : le spermogramme

Le spermogramme est l'examen clé de l'exploration de la fertilité masculine. Lors d'une prise en charge de l'infertilité chez la femme endométriosique, il convient d'évaluer les critères de fertilité masculine afin d'orienter la prise en charge directement en AMP si le spermogramme n'est pas normal ou s'il ne permet pas une conception spontanée.

Cet examen est pratiqué à l'aide d'un microscope et inclut les évaluations suivantes :

- Le volume du sperme
- L'aspect du sperme
- Le nombre de spermatozoïdes
- La mobilité des spermatozoïdes
- La morphologie des spermatozoïdes
- Mettre en évidence la présence ou non de cellules étrangères ou d'anticorps.

Ce bilan masculin est effectué dans le but d'avoir une vue globale de la fertilité du couple et dans le cas d'une composante masculine prouvée, d'orienter de façon plus précise le couple dans la stratégie qui lui sera adaptée¹⁰⁵.

EN 2010, l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) publie un rapport détaillant les paramètres spermatiques et leurs normes permettant d'évaluer la fertilité masculine ou d'identifier les anomalies des spermatozoïdes ou du sperme^{108,109} (*tableau III*).

Tableau III : Valeurs de référence des paramètres spermatique selon l'OMS¹⁰⁸

Paramètre	Valeur basse de référence
Volume	Au moins 1,5 mL de sperme par éjaculat
Numération	Au moins 39 millions de spermatozoïdes/éjaculat
Concentration	Au moins 15 millions de spermatozoïdes/mL
Mobilité totale	Au moins 40%
Vitalité	Au moins 58% de spermatozoïdes vivants
PH	7,2 – 8,0

III.1.2.4 Dépistage des troubles sexologiques

En complément de tous ces examens et toujours dans l'optique d'affiner la qualité et la pertinence de la prise en charge de cette infertilité liée à de l'endométriose, un bilan sexologique est proposé. En effet, en raison de fortes dyspareunies que peut provoquer l'endométriose, la vie sexuelle de la femme peut se retrouver très altérée avec des rapports sexuels moins fréquents et/ou moins efficaces. Des troubles sexologiques profonds peuvent nécessiter une prise en charge en AMP¹⁰⁵.

Tableau IV : Bilan clinique et paraclinique chez les femmes infertiles atteintes d'endométriose¹⁰⁵

Bilan clinique	Bilan paraclinique systématique
<ul style="list-style-type: none"> • Interrogatoire • Autoquestionnaire de douleur et de qualité de vie • Toucher vaginal • Examen au spéculum • Dépistage des dysfonctions sexuelles 	<ul style="list-style-type: none"> • Échographie pelvienne • IRM pelvienne • Dosages hormonaux : FSH, LH, œstradiol, AMH • CFA • Spermogramme avec TMS • Test de perméabilité tubaire

Tous ces éléments, en complément du tableau clinique et anatomique lésionnel de la patiente (*tableau IV*) permettront de guider la prise en charge thérapeutique de l'infertilité induite par l'endométriose. Partant du constat établi après les examens cliniques, paracliniques et du bilan de fertilité, plusieurs options thérapeutiques dans le traitement de l'infertilité induite par endométriose vont se dessiner pour répondre au désir d'enfant émis par la patiente ou le couple.

III.2 Stratégie de prise en charge de l'infertilité induite par endométriose

La prise en charge de l'infertilité induite par endométriose reste à ce jour complexe. En effet, elle repose principalement sur deux grands principes : traitement chirurgical et traitement médical ou assistance médicale à la procréation. Cette prise en charge doit être pluridisciplinaire et globale prenant en compte tous les paramètres du tableau clinique, paraclinique (morphologie des lésions endométriosiques), de la réserve ovarienne, du statut tubaire et utérin, et des paramètres de fertilité du couple (dont les paramètres spermatiques du partenaire)¹¹⁰.

III.2.1 Traitement chirurgical

La prise en charge chirurgicale se fera de façon différente en fonction du stade de la maladie endométriosique, des symptômes de la patiente, du degré d'infertilité et du désir d'enfant.

III.2.1.1 Traitement chirurgical de l'endométriose minime à modérée

III.2.1.1.1 Objectif de la chirurgie chez les femmes atteintes d'endométriose minime à modérée

L'objectif de la chirurgie pour les femmes avec une endométriose minime à légère (stade I à II) consiste à détruire ou à éliminer la totalité ou la plupart des lésions endométriosiques¹¹¹.

Il s'agit du traitement de première intention (sous conditions) de ces patientes à ce stade de la maladie. En concertation avec la patiente, une exérèse complète des lésions par chirurgie dans le but d'améliorer la fertilité spontanée va être proposée. En effet, d'abord elle va réduire les douleurs à court et moyen termes, permettant une amélioration de la qualité de vie et une diminution du symptôme de dyspareunie, qui va améliorer la vie sexuelle de la patiente souvent altérée par ces douleurs^{105,106}. L'exérèse des lésions va également augmenter le taux de grossesse. En effet, la *Cochrane Database* rapporte deux études dont les conclusions sont en faveur d'un bénéfice associé à la chirurgie chez la femme endométriosique de stade minime à modéré en terme de fertilité spontanée^{45,112}. L'étude de Marcoux rapporte un taux de grossesse de 30% chez les patientes traitées par chirurgie versus 17% chez les patientes non traitées à 36 semaines¹¹³. La piste chirurgicale est donc recommandée dans le traitement des lésions endométriosique de stade I à II de la maladie avec infertilité associée pour améliorer la fertilité spontanée post-chirurgical avec un risque associé faible. La chirurgie augmente les chance de conception spontanée dans les 6 à 18 mois¹¹⁴

Conditions requises :

Il convient toutefois d'évaluer le cas de la patiente et si une conception spontanée est envisageable. En effet, certaines conditions sont nécessaires pour espérer une grossesse spontanée post-opératoire. Il faut d'abord cartographier les lésions avant la chirurgie et confirmer le diagnostic de stade I ou II de la maladie. Il faut également s'assurer que la perméabilité tubaire de la femme soit conservée, qu'il n'y ait pas de facteurs d'infertilité masculine et s'assurer que la femme ait une réserve ovarienne satisfaisante (bilan hormonal, CFA) lui permettant d'attendre 6 à 18 mois une grossesse¹¹⁴. Seulement si tous ces facteurs sont réunis, la chirurgie dans le but d'obtenir une grossesse spontanée peut être envisagée et est la meilleure option pour les patientes atteinte d'endométriose minime à modérée en désir d'enfant¹⁰⁵.

III.2.1.1.2 Techniques chirurgicales utilisées pour l'exérèse des lésions endométriosiques minimales à légères

Les techniques d'exérèse des lésions semblent, en terme d'efficacité, identiques¹¹². Cependant, les techniques de vaporisation au laser CO₂ permettent de détruire rapidement les lésions, il faudra être précis et minutieux pour rechercher les lésions minimales (les lésions ovarienne endométriosiques de stade I à II étant généralement petites)⁴⁵. Il a également été décrit dans la littérature que cette technique de vaporisation au laser CO₂ améliore le taux cumulatif de grossesse post-opératoire (preuve de qualité modérée)^{111,115}.

III.2.1.2 Traitement chirurgical des endométriomes

L'endométriome ovarien est généralement associé aux stades modéré à sévère de l'endométriose. Il n'existe pas de consensus car sa prise en charge chirurgicale reste encore complexe et la place de la chirurgie dans la stratégie thérapeutique débattue.

En effet, les arguments en faveur d'une ablation d'un endométriome sont les suivants :

- Amélioration de la réponse ovarienne et de la qualité ovocytaire
- Amélioration du taux d'implantation
- Prévention d'une complication infectieuse après ponction d'ovocytes¹¹².

Mais même si la chirurgie de l'endométriome permet d'augmenter les chances de grossesse spontanée, elle est aussi associée à une réduction de la réserve ovarienne^{112,114}.

La décision de la chirurgie devra donc se faire au cas par cas et devra prendre en compte plusieurs éléments :

- L'âge de la patiente et le délai que la chirurgie d'un endométriose peut engendrer avant la prise en charge en AMP (Assistance Médicale à la Procréation).
- Les symptômes de la patiente ; s'ils sont invalidants cela pourrait légitimer la prise en charge chirurgicale pour soulager les douleurs et améliorer la qualité de vie.
- Récidive d'endométriose après kystéctomie (ablation d'un kyste de l'ovaire): en cas de chirurgie itérative, le risque de diminution de la réserve ovarienne est considérablement augmenté : la patiente sera orientée vers d'autres solutions comme une AMP¹¹⁴.
- La taille de l'endométriose va également jouer un rôle majeur ; selon les écoles, il semblerait idéal de réaliser une kystéctomie sur les gros endométrioses avant une prise en charge en AMP afin de diminuer les risques :
 - ➔ D'infection de l'endométriose
 - ➔ De rupture kystique
 - ➔ De difficulté d'accès pour la ponction
 - ➔ Infectieux lors de la ponction

Aucune étude ne permet d'établir un seuil de taille à partir duquel opérer cet endométriose avant AMP mais certaines équipes s'accordent à dire qu'en dessous de 6 centimètres aucune chirurgie n'est nécessaire avant AMP, car les endométrioses de moins de 6 centimètres ne semblent pas avoir d'impact sur les résultats en FIV ^{105,110,114}.

En conclusion, la chirurgie de l'endométriose peut être proposée chez une femme en âge de procréer dans le cas d'un désir de grossesse sans autre facteur d'infertilité, de chirurgie antérieure, avec une réserve ovarienne satisfaisante, surtout si cette dernière présente une symptomatologie douloureuse ou que l'endométriose grandit rapidement ^{111,111}.

En revanche, une approche différente sera proposée chez la femme d'un âge plus avancé, ayant des antécédents de kystéctomie ou d'autres facteurs d'infertilité au vu du risque d'altération de la réserve ovarienne suivant une procédure chirurgicale (ablation accidentelle de tissu ovarien sain)¹¹⁶.

En cas d'endométriose bilatérale chez une patiente endométriosique infertile, le risque de diminution de la réserve ovarienne étant trop élevé, une chirurgie ne sera pas proposée d'emblée, mais la patiente sera plutôt redirigée vers l'AMP^{114,116}. Dans le cas où une chirurgie d'endométriose bilatérale ne peut pas être évitée, il conviendra de mettre en place une stratégie de préservation de la fertilité avant la chirurgie^{105,111,114,116}.

III.2.1.2.1 Techniques utilisées pour procéder à une ablation des endométriomes

Plusieurs techniques sont possibles pour procéder à une ablation des endométriomes^{106,116} :

- La kystéctomie intrapéritonéale coelioscopique : voie de référence pour le traitement chirurgical des endométriomes
- La sclérothérapie à l'éthanol peut être proposée chez les femmes présentant des endométriomes récidivants
- La ponction échoguidée, le drainage coelioscopique ou la coagulation bipolaire sont d'autres techniques mais ne sont pas recommandées en première intention dans la chirurgie de l'endométriome.

III.2.1.3 *Traitement chirurgical des endométrioses profondes (moyennes à sévères)*

Le traitement chirurgical des lésions endométriosiques profondes est à étudier au cas par cas. La prise en charge chirurgicale de l'endométriose profonde est associée à un risque important de complications. En peropératoire, les risques de complications sont de 2,9% et de 13,9% en postopératoire¹¹¹. Cette alternative thérapeutique nécessite donc un réel questionnement autour du projet de la femme et les raisons pour lesquelles elle est envisagée. De plus, la chirurgie avant FIV ne démontre pas une amélioration des chances de succès¹¹⁴. Il n'est donc pas recommandé de réaliser un traitement chirurgical dans le seul but d'améliorer les résultats en FIV¹¹⁰. La décision de la chirurgie, chez les femmes atteintes d'endométriose sévère ou non, en association à l'AMP ou non, va se faire en fonction du tableau clinique de la femme et notamment de la symptomatologie très douloureuse ou peu ou pas douloureuse mais aussi des risques chirurgicaux et de la qualité de vie.

III.2.1.3.1 Endométriose profonde symptomatique douloureuse

Chez les femmes atteintes d'endométriose profonde associée à des douleurs très fortes ou invalidantes, les recommandations récentes de bonne pratique préconisent une prise en charge chirurgicale avant le passage en FIV afin d'améliorer la qualité de vie en plus de l'objectif de fertilité^{105,106}.

Dans le cas d'un hydrosalpinx (trompe obstruée diminuant le taux d'implantation), une chirurgie est indiquée, et ce, même lorsqu'une FIV est planifiée^{106,114}.

Dans le cas où la chirurgie est justifiée, le clinicien doit informer la patiente des preuves limitées des avantages pour la fertilité et des risques possibles de la chirurgie¹¹¹.

III.2.1.4 Cas particuliers pour lesquels la chirurgie n'est pas l'option à privilégier

III.2.1.4.1.1 Femmes peu symptomatiques

Chez les femmes atteintes d'endométriose profonde ayant un désir d'enfant, pour lesquelles la maladie est peu ou pas symptomatique il est important de mettre l'absence de bénéfices induits par la chirurgie en regard des risques de complications postopératoires¹¹⁰. Pour ces femmes, l'AMP semble la meilleure solution et le consensus général est de reporter la chirurgie après la réussite d'un traitement en fertilité¹¹¹.

III.2.1.4.1.2 Femmes « âgées »

Pour les femmes de plus de 38 ans atteintes d'endométriose sévère ayant une réserve ovarienne affaiblie, la chirurgie n'est pas indiquée en première intention car elle risquerait de repousser la prise en charge en PMA (Procréation Médicalement Assistée)¹⁰⁵.

III.2.1.4.1.3 Echec de FIV

Il n'existe pas de consensus sur la place de la chirurgie après échec de plusieurs FIV. Dans ces cas, la place de la chirurgie de l'endométriose doit être discutée lors d'une concertation médico-chirurgicale (accord d'expert)¹¹⁰.

III.2.1.4.1.4 Atteintes colorectales

L'atteinte colorectale dans l'endométriose profonde est considérée comme l'une des formes les plus sévères de la maladie. Elle est indiquée dans le cadre d'une amélioration de la qualité de vie et des symptômes gynécologiques et digestifs. Si une chirurgie colorectale est pratiquée, elle doit être la plus précise et complète possible car une chirurgie colorectale incomplète diminue le taux de grossesse postopératoire (même en AMP) et une augmentation des récurrences des douleurs^{106,117,118}. Les taux de grossesses obtenus après chirurgie des lésions colorectales sont comparables à ceux obtenus après chirurgie des lésions profondes sans atteinte colorectale, quelle que soit la méthode (spontanée et après AMP)¹¹⁰. Il n'existe donc pas, à ce jour, de données de preuves suffisantes pour placer la chirurgie ou l'AMP en première ligne chez la patiente atteinte d'endométriose profonde avec atteinte colorectale¹¹⁷.

III.2.1.4.2 Techniques d'exérèse des lésions endométriosiques profondes

Plusieurs techniques peuvent être envisagées dans la prise en charge chirurgicale des lésions profondes d'endométriose :

- Le shaving rectal
- La résection discoïde
- La résection segmentaire

Le choix de la technique se fera en fonction de la morphologie et de la localisation des lésions, de l'infiltration digestive ou encore de la distance de la lésion par rapport à la marge anale^{106,117}.

III.2.1.5 Quelle conduite adopter après une chirurgie d'endométriose ?

Après une chirurgie dans le but d'obtenir une grossesse chez la femme endométriosique, des scores sont utilisés dans le but d'orienter au mieux la patiente dans l'obtention d'une grossesse.

Plusieurs classifications sont connues à ce jour ; la classification de l'American Society of Reproductive Medicine (ASRM) ou classification de l'AFS et l'Endometriosis Fertility Index (EFI).

III.2.1.5.1 Classification ASRM¹¹⁹

La classification ASRM ou AFS vue précédemment qui permet de classer les endométrioses de minime à sévère, est aussi la plus employée à ce jour pour guider la prise en charge hors FIV de l'infertilité (Annexe II). Néanmoins, il a été établi par la World Endometriosis Society que le pronostic de fertilité spontanée post opératoire n'était pas corrélé à cette classification^{119,120}.

Alors en 2010, Adamson et Pasta ont conçu un nouvel outil ayant pour objectif de prédire avec plus de justesse les chances d'obtenir une grossesse spontanée en cas d'endométriose initialement prise en charge par chirurgie hors AMP. Ce système est appelé score EFI pour Endometriosis Fertility Index¹²¹. (Annexe III)

III.2.1.5.2 Endometriosis Fertility Index (EFI)

III.2.1.5.2.1 Présentation du score EFI

L'EFI est obtenu en prenant en compte trois critères anamnestiques (« Historical Factors ») :

- L'âge
- La durée de l'infertilité
- Les grossesses spontanées antérieures,

Et trois critères chirurgicaux et lésionnels (« surgical factors ») :

- Le score AFST (AFS Total)
- Le score AFSE (AFS des lésions d'Endométriase) qui concerne spécifiquement les ovaires et les trompes
- Le score LF (Least Function Score at conclusion of Surgery).

Le Least Function Score évalue les résultats de la chirurgie sur l'appareil reproducteur annexe de la femme (ovaires, trompes et pavillon) selon plusieurs critères anatomiques et fonctionnels présentés dans le *tableau V*.

Tableau V : Liste des critères anatomiques et fonctionnels entrant en compte dans le calcul du Least Function score¹²¹

Structure	Dysfunction	Description
Tube	Mild	Slight injury to serosa of the fallopian tube
	Moderate	Moderate injury to serosa or muscularis of the fallopian tube; moderate limitation in mobility
	Severe	Fallopian tube fibrosis or mild/moderate salpingitis isthmica nodosa; severe limitation in mobility
Fimbria	Nonfunctional	Complete tubal obstruction, extensive fibrosis or salpingitis isthmica nodosa
	Mild	Slight injury to fimbria with minimal scarring
	Moderate	Moderate injury to fimbria, with moderate scarring, moderate loss of fimbrial architecture and minimal intrafimbrial fibrosis
	Severe	Severe injury to fimbria, with severe scarring, severe loss of fimbrial architecture and moderate intrafimbrial fibrosis
Ovary	Nonfunctional	Severe injury to fimbria, with extensive scarring, complete loss of fimbrial architecture, complete tubal occlusion or hydrosalpinx
	Mild	Normal or almost normal ovarian size; minimal or mild injury to ovarian serosa
	Moderate	Ovarian size reduced by one-third or more; moderate injury to ovarian surface
	Severe	Ovarian size reduced by two-thirds or more; severe injury to ovarian surface
	Nonfunctional	Ovary absent or completely encased in adhesions

Il est calculé après opération et pondéré de 0 à 4 pour chaque côté de l'appareil reproducteur annexe féminin. Pour calculer le score LF, il faut additionner le score le plus bas pour le côté gauche et le score le plus bas pour le côté droit (si un ovaire est absent d'un côté, le score LF est obtenu en doublant le score le plus bas du côté avec l'ovaire) (*tableau VI*). Ainsi, plus il est élevé, plus la fonction de reproduction sera optimale avec un maximum de 8 pour un pelvis normal.

Tableau VI : Calcul du Least Function Score¹²¹

Score	Description	Left	Right
4	= Normal	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3	= Mild Dysfunction	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2	= Moderate Dysfunction	<input type="text"/>	<input type="text"/>
1	= Severe Dysfunction	<input type="text"/>	<input type="text"/>
0	= Absent or Nonfunctional	<input type="text"/>	<input type="text"/>
To calculate the LF score, add together the lowest score for the left side and the lowest score for the right side. If an ovary is absent on one side, the LF score is obtained by doubling the lowest score on the side with the ovary.		Lowest Score <input type="text"/>	+ <input type="text"/>
		Left	Right
			= <input type="text"/> LF Score

Une fois obtenu, ce score entre avec les autres scores (AFST et AFSE) dans le calcul des « Surgical Factors ». Lui-même sera associé aux « Historical Factors » pour obtenir le résultat de l'EFI (figure 28).

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI)

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

Figure 22 : Calcul de l'EFI¹²¹

III.2.1.5.2 Forces du score EFI

L'avantage du score EFI est de prédire avec plus de précision la probabilité de grossesse postopératoire chez la femme endométriosique hors AMP. Son utilisation semble pertinente pour orienter la patiente après la chirurgie. En cas de score élevé on peut envisager une conception hors AMP, en cas de score faible cela permet d'orienter la patiente plus rapidement vers une procréation médicalement assistée¹²².

III.2.1.5.2.3 Faiblesses du score EFI

Même s'il est à l'heure actuelle le premier score validé pour orienter la patiente dans sa prise en charge après une chirurgie de l'endométriose visant à améliorer la fertilité, le score EFI présente quelques faiblesses. En effet, il ne prend pas en compte la réserve ovarienne. Il faut donc adapter le délai d'espérance de grossesse spontanée post opératoire aux résultats de la réserve ovarienne (dosage AMH ou CFA).

De plus, les antécédents de chirurgie ne sont pas pris en compte dans le calcul du score EFI. Or comme nous l'avons vu précédemment, un antécédent de chirurgie est un facteur de mauvais pronostic de fertilité (surtout dans les cas de chirurgie itérative d'endométrioses).

Enfin le score EFI ne permet pas de choisir entre une procréation spontanée ou associée à une stimulation ovarienne¹²².

A ce jour et malgré quelques faiblesses, le score EFI reste le seul score validé dans la prédiction post chirurgie des grossesses hors AMP. Son utilisation à l'issue d'une chirurgie est recommandé pour guider la stratégie en vue de l'obtention d'une grossesse¹¹⁰.

III.2.2 Assistance Médicale à la Procréation

III.2.2.1 Assistance Médicale à la Procréation : Définition et conditions d'accès

Selon l'article L2141-1 du code de la santé publique : « L'assistance médicale à la procréation s'entend des pratiques cliniques et biologiques permettant la conception *in vitro*, la conservation des gamètes, des tissus germinaux et des embryons, le transfert d'embryons et l'insémination artificielle. La liste des procédés biologiques utilisés en assistance médicale à la procréation est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé après avis de l'Agence de la Biomédecine »¹²³.

Dans l'alinéa 2 de l'article, il est dit que « L'assistance médicale à la procréation a pour objet de remédier à l'infertilité d'un couple [...]. Le caractère pathologique de l'infertilité doit être médicalement diagnostiqué »¹²³.

L'accès à l'AMP est réservé à un couple vivant (un homme et une femme), en âge de procréer, ayant une vie commune et ayant consenti préalablement au transfert des embryons et/ou à l'insémination¹²³.

Jusqu'au 2 août 2021 étaient exclue d'une prise en charge en AMP :

- Les personnes seules,
- Les couples homosexuels,
- Le conjoint survivant (pas d'insémination ou de transfert d'embryon post mortem).

Ces restrictions ont été remises en questions et discutées avec le projet de loi de révision de la loi de Bioéthique de 2018-2019 qui ouvre désormais la PMA aux couples de femmes et femmes seules mais qui rejette toujours un recours à la PMA post mortem¹²⁴. Ce projet de loi a été adopté le 29 juin par l'Assemblée Nationale, et a été promulgué le 2 août 2021.

La prise en charge par la sécurité sociale cesse le jour du 43^{ème} anniversaire de la femme. Elle est limitée à 6 inséminations intra-utérines pour l'obtention d'une naissance. Et limitée à 4 ponctions ovocytaires suivie de transfert pour FIV ou ICSI (Intra Cytoplasmic Sperm Injection) pour l'obtention d'une naissance (après une naissance vivante, le nombre de tentatives possibles revient à 4)¹²⁵.

Les différentes techniques utilisées en AMP sont définies dans une liste fixée par arrêté ministériel après avis de l'Agence de Biomédecine (ABM). Nous nous intéresserons aux techniques d'AMP utilisée chez la femme endométriosique infertile à savoir ; la stimulation ovarienne suivie d'une insémination intra-utérine et la stimulation ovarienne contrôlée suivie

d'une fécondation *in vitro* ou d'une micro injection intracytoplasmique de sperme plus connue sous le nom d'ICSI.

III.2.2.2 Assistance Médicale à la Procréation : Les techniques

III.2.2.2.1 L'insémination Intra-Utérine

L'insémination intra-utérine est la technique d'AMP la plus simple, rapide, la moins invasive et la moins coûteuse¹²⁶. Elle ne présente quasi aucun risque par rapport à la conception naturelle même si en cas d'endométriose son efficacité reste discutable. Il est nécessaire d'avoir une perméabilité tubaire pour la proposer et que les spermatozoïdes soient en nombre suffisant et capables de mobilité.

III.2.2.2.1.1 La stimulation ovarienne

Pour être efficace, l'insémination intra-utérine doit être précédée d'une stimulation ovarienne pour induire l'ovulation. La croissance folliculaire sera stimulée à l'aide de gonadotrophines afin qu'il y ait ovulation d'un à 3 follicules (stimulation paucifolliculaire)¹²⁷. Les molécules utilisées sont soit de l'hMG (human Menopausal Gonadotrophin) ou de la FSH (urinaire ou recombinante).

III.2.2.2.1.2 Molécules utilisées dans la stimulation

hMG

La technique d'extraction du principe actif est une extraction urinaire à partir de l'urine de femme enceinte ou post-ménopausale. Une série de purification sera effectuée et le principe actif qui en sera extrait est la ménotropine.

La ménotropine a une activité FSH et LH. Elle est commercialisée sous forme de poudre et solvant pour solution injectable (solution à reconstituer).

FSH urinaire

De la même façon que l'hMG la FSH urinaire est extraite à partir de l'urine de femme enceinte ou post-ménopausale puis hautement purifiée jusqu'à n'obtenir que de la FSH (contrairement à l'hMG qui contient également de la LH). Sa DCI est l'urofollitropine et elle est commercialisée sous forme de poudre et solvant pour solution injectable (solution à reconstituer).

FSH recombinante

La FSH recombinante est obtenue à partir de la technologie de l'ADN recombinant. L'avantage de la FSH recombinante est qu'elle est d'une pureté supérieure, que le contrôle de la source et sa production permettent une qualité intra-lots optimale et qu'elle est commercialisée sous forme de solution stable, prête à l'emploi et plus concentrée que la FSH urinaire.

Plusieurs FSH recombinantes sont sur le marché : la follitropine alpha, la follitropine bêta, la follitropine delta et la corifollitropine.

La follitropine alpha se présente sous forme de stylo injectable prérempli. La follitropine bêta, delta et la corifollitropine se présentent elles sous forme de stylo avec cartouches.

Sachant que les reconstitutions ou les injections par stylo se font par la patiente elle-même, l'utilisation de stylo est un confort considérable et un gain de temps pour ces femmes.

III.2.2.2.1.3 Protocole de stimulation

Les injections de gonadotrophines dans le cadre d'une stimulation ovarienne paucifolliculaire pour IIU commencent à J2 ou J3 du cycle. Les doses sont généralement minimales allant de 50 à 150 UI/jour¹²⁸.

La stimulation est contrôlée sous échographie (comptage du nombre de follicules de plus de 10 mm) et prise de sang (dosage hormonal de l'œstradiol)^{127,129}. Le premier monitoring intervient environ au bout de 4 jours de stimulation, puis tous les 2 à 3 jours. Les critères de déclenchement de l'ovulation sont les suivants :

- 1 à 3 follicules de taille supérieure à 15 mm dont au moins un supérieur à 18mm
- Concentration d'œstradiol de 200 à 400 pg/mL par follicule mature¹²⁷

Dès que ces critères sont atteints, le déclenchement de l'ovulation par une injection d'hCG peut avoir lieu.

L'insémination se fera 36 heures après l'injection d'hCG (*figure 29*)¹²⁷.

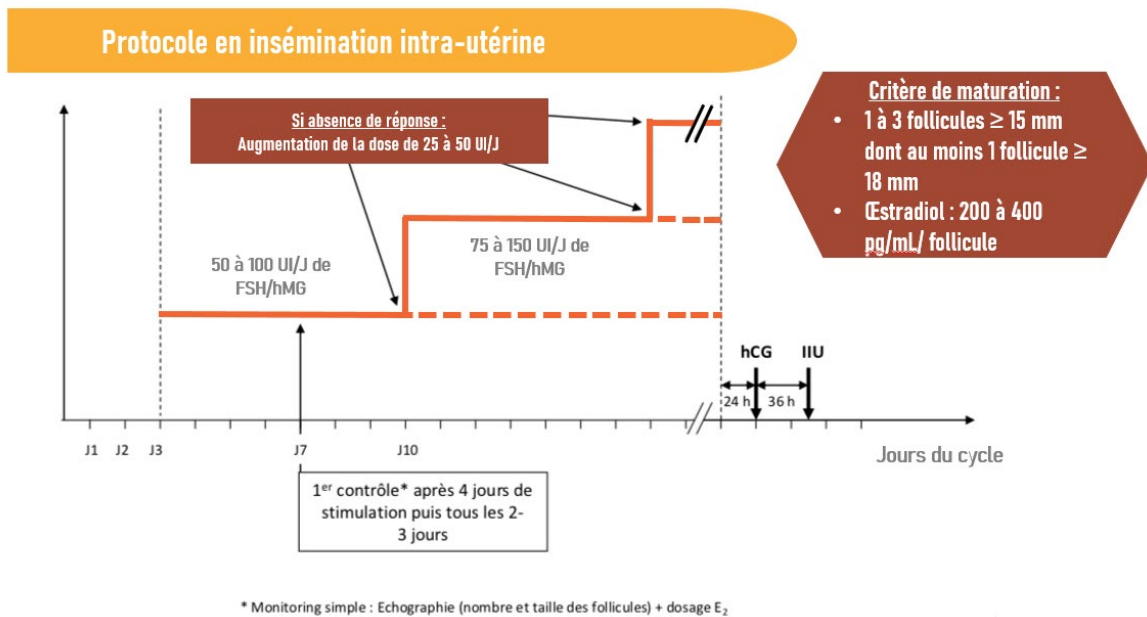


Figure 23 : Protocole de stimulation ovarienne paucifolliculaire en insémination intra-utérine. UI/j : Unité Internationale/jour ; FSH : Follicle Stimulating Hormone ; hMG : human Menopausal Gonadotrophin ; pg/mL : picogramme par millilitre ; IIU : Insémination Intra Utérine ; E_2 : œstradiol ; hCG : human Chorionic Gonadotrophin

III.2.2.2.1.4 Techniques de l'IIU (Insémination Intra-Utérine)

Juste avant l'insémination, les spermatozoïdes recueillis sont d'abord lavés et centrifugés pour sélectionner les spermatozoïdes selon leur qualité et les débarrasser du liquide spermatique¹²⁸.

La technique de l'insémination intra-utérine consiste à déposer les spermatozoïdes directement dans la cavité utérine à l'aide d'un cathéter. C'est un geste simple, rapide effectué sans anesthésie et qui ne requiert pas une immobilisation longue de la patiente¹²⁸ (figure 30). Les spermatozoïdes vont ensuite migrer jusqu'au lieu de fécondation et féconder l'ovocyte¹²⁷.

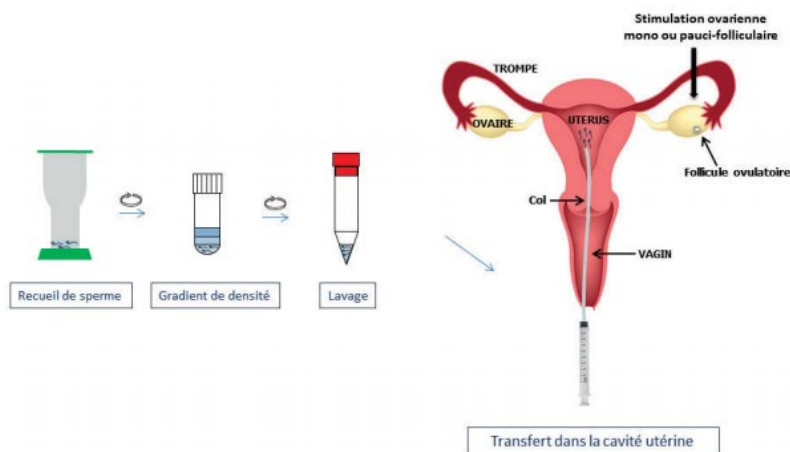


Figure 24 : Schéma du processus d'insémination intra utérine¹²⁸

III.2.2.2.2 La fécondation *in vitro*/ICSI

La technique de fécondation *in vitro* est une technique plus récente que l'IUI, elle s'adresse à un large panel d'infertilité et est très largement utilisée en cas d'endométriose (critère de réserve ovarienne, critère masculin ou critère tubaire altéré par exemple).

La FIV/ICSI est précédée d'une stimulation ovarienne contrôlée qui consiste à stimuler la croissance folliculaire de la femme par FSH afin de ponctionner plusieurs ovocytes (environ une dizaine, contrairement à la stimulation dans le cadre de l'IUI)¹²⁷.

III.2.2.2.2.1 Les étapes en FIV/ICSI

Avant de procéder au transfert des embryons mis en culture, certaines étapes doivent être effectuées afin de permettre d'obtenir des embryons viables et transférables (figure 31).

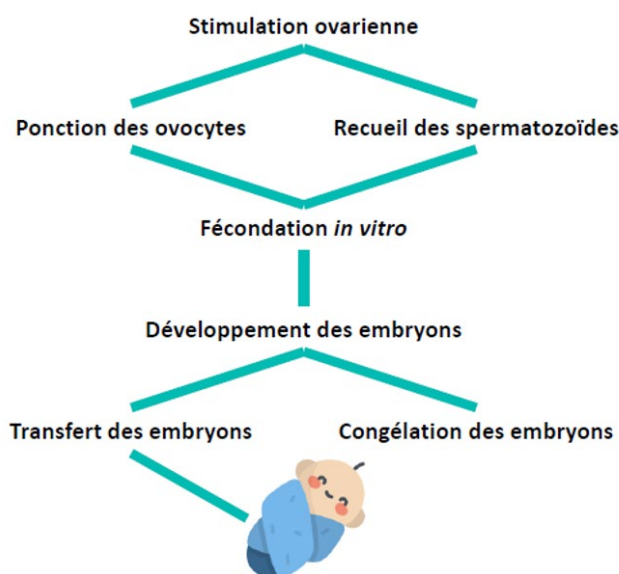


Figure 25: Les différentes étapes de la FIV/ICSI

La stimulation par traitement hormonal

Pour la stimulation des follicules les mêmes gonadotrophines seront utilisées que pour l'IUI à savoir :

- L'hMG
- Les FSH (urinaire ou recombinante).

Pour la suppression des pics de LH, seront utilisés :

- Agonistes de la GnRH

- Antagonistes de la GnRH

Le déclenchement

Pour le déclenchement de la maturation finale de l'ovocyte et de l'ovulation seront, utilisés :

- hCG (urinaire ou recombinante)
- Agonistes de la GnRH

La ponction ovocytaire :

34 à 38 heures après l'administration d'hCG et donc du déclenchement de l'ovulation, il faudra procéder au prélèvement des ovocytes. Il se fait par ponction ovocytaire sous échographie après introduction d'une sonde échographique par voie vaginale afin de guider la fine aiguille qui va aller prélever les ovocytes (entourées du complexe cumulus-ovocyte)^{127,130} comme le montre la *figure 32*. Enfin, les ovocytes ponctionnés seront placés dans un milieu de culture à 37° sous atmosphère contrôlée.

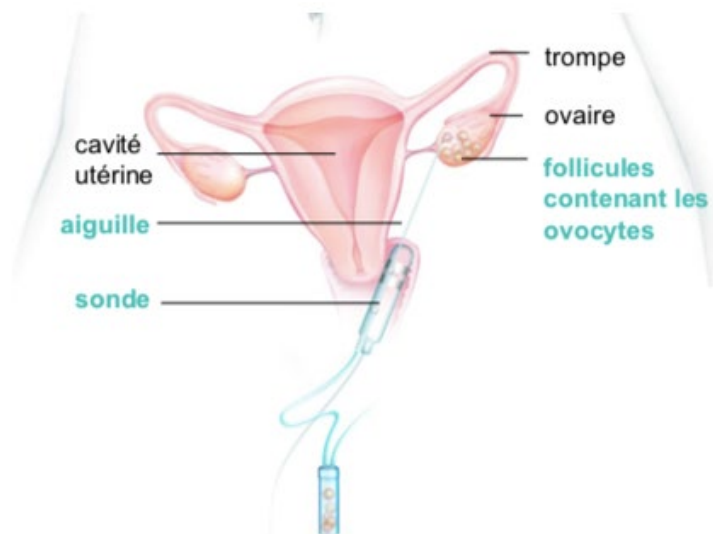


Figure 26: Ponction ovocytaire par voie endovaginale guidée par sonde échographique¹²⁷

En parallèle de cette étape, le sperme qui visera à féconder l'ovocyte est recueilli au laboratoire ou décongelé d'un précédent recueil^{127,128,130}.

La fécondation des ovocytes par les spermatozoïdes

C'est à cette étape que se produit la différence entre la FIV et l'ICSI

Lors de la FIV, les spermatozoïdes mobiles (en nombre suffisant) sont mis en contact avec l'ovocyte dans un milieu de culture nutritif puis placés dans un incubateur à 37° le spermatozoïde pénétrera l'ovocyte et la fécondation a lieu spontanément *in vitro*¹²⁷ (figure 33).

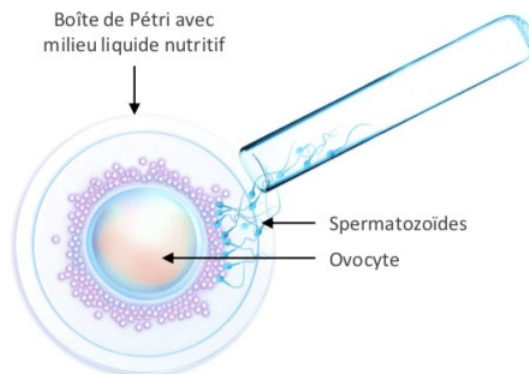


Figure 27: Principe de la Fécondation In Vitro¹³¹

Lors de l'ICSI, le spermatozoïde sélectionné en fonction de sa forme et de sa mobilité est injecté directement dans le cytoplasme de l'ovocyte mature qui aura été au préalable décoronisé (c'est à dire que les cellules du cumulus seront enlevées grâce à la mise en milieu enzymatique permettant de disperser les cellules)^{128,130} (figure 34).

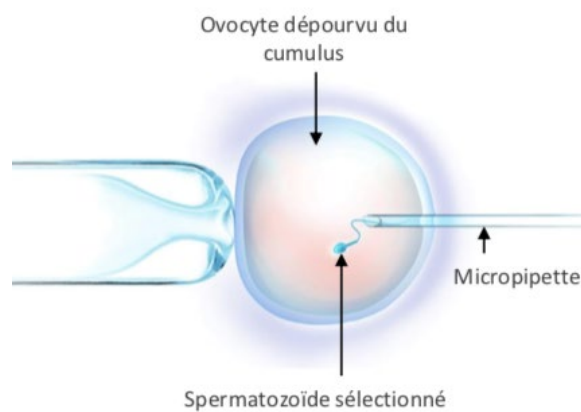


Figure 28 : Principe de l'ICSI : microinjection en fécondation assistée¹³¹

Transfert d'embryon

Le transfert d'embryon s'effectue à J2-J3 ou à J5 (stade blastocyste) après la ponction d'ovocyte. L'idéal est d'obtenir des blastocystes en raison de leur meilleur taux d'implantation¹²⁷. Le transfert se fait au moyen d'un cathéter inséré à 1cm du fond utérin, éventuellement sous contrôle échographique, l'embryon déposé poursuivra ainsi son développement et s'implantera au niveau de la muqueuse utérine. Il se peut également que le transfert n'aboutisse pas à une grossesse viable car l'embryon ne parvient pas à s'implanter, on parlera d'un échec de FIV^{127,128,130}.

Après le transfert d'un ou deux embryons, les embryons dits « surnuméraires » et qui possèdent des critères de développement satisfaisants sont conservés pour un transfert ultérieur. Plusieurs techniques sont possibles : la congélation classique lente (descente lente en température) ou la vitrification (descente ultrarapide en température ayant de meilleurs taux de survie post-décongélation)¹²⁸.

III.2.2.2.2 Les protocoles en FIV/ICSI

Il existe plusieurs façons de stimuler l'ovulation en vue de faire une FIV/ICSI. Les protocoles sont divers mais deux grandes classes se dessinent ; les protocoles agonistes et les protocoles antagonistes.

Les protocoles agonistes

Les protocoles agonistes utilisent un analogue de la GnRH pour freiner l'hypophyse. Ils sont de deux types : les protocoles agonistes longs et les protocoles agonistes courts.

Le protocole agoniste long

L'utilisation d'un agoniste de la GnRH dans les protocoles agonistes longs définit le protocole par l'instauration de la désensibilisation hypophysaire complète avant le démarrage de l'administration des gonadotrophines^{127,132}.

L'administration de l'agoniste de la GnRH permet d'avoir un effet d'abord *flare-up* (libération forte mais transitoire de FSH et LH) puis une désensibilisation complète des récepteurs à la

GnRH et donc une mise au repos hypophysaire permettant de contrôler les pics de LH (évitant ainsi une ovulation précoce) et donc une augmentation des ovocytes recueillis^{127,132}.

L'utilisation de l'agoniste va se faire au J21 à J23 du cycle précédent et se continuer jusqu'au déclenchement de l'ovulation. Dans le cadre de la prise en charge de la femme endométriosique, un « protocole ultra-long » sera préféré. L'administration de l'agoniste de la GnRH est bien plus longue et commencera avant la phase lutéale du cycle précédent l'administration de gonadotrophines (*figure 35*). La stimulation par gonadotrophine va commencer à J3 du cycle jusqu'à atteindre les critères de déclenchement à savoir¹³² :

- 3 ou plus follicules de 16 à 20 mm
- Un taux d'œstradiol de 300 à 400 pg/mL par follicule de plus de 18mm.

La ponction ovocytaire se fait environ 36h après le déclenchement de l'ovulation par injection d'hCG.

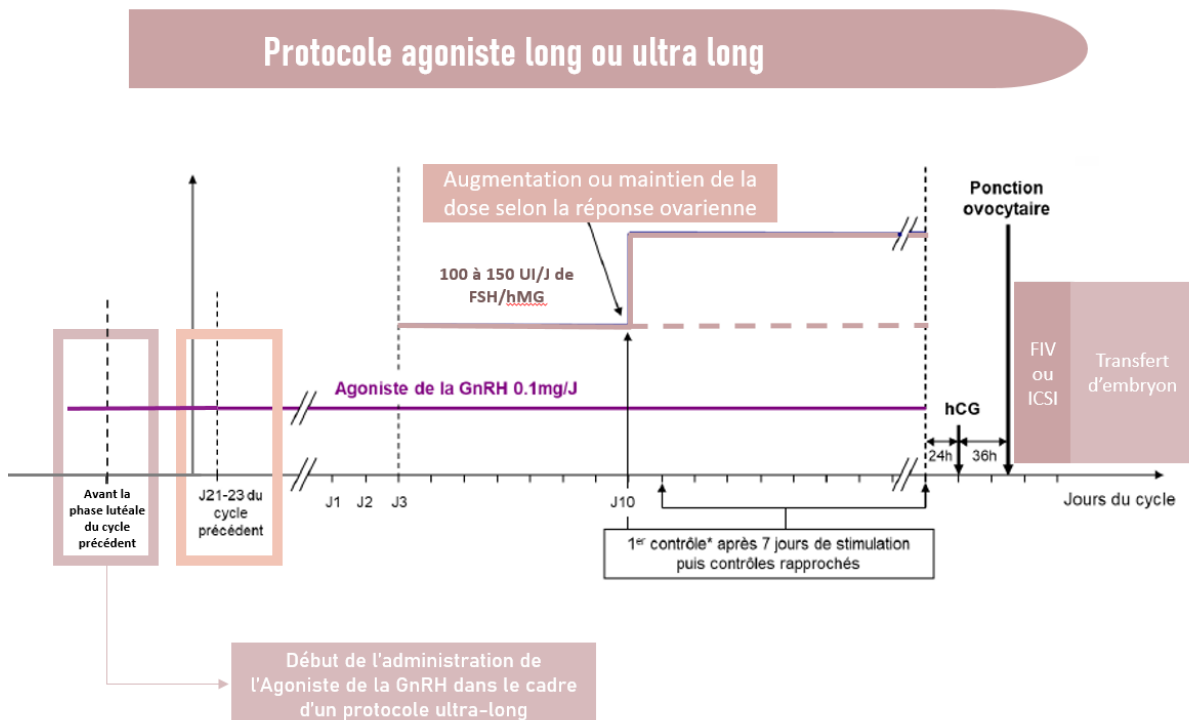


Figure 29 : Schéma de protocole agoniste long ou ultra long UI/j : Unité Internationale/jour ; FSH : Follicle Stimulating Hormone ; ICSI : Injection Intra Cytoplasmique de Spermatozoïdes ; E₂ : oestradiol ; hMG : human Menopausal Gonadotrophin ; hCG : human Chorionic Gonadotrophin¹³¹

Le protocole agoniste court

Le protocole agoniste court diffère du protocole long par le début d'injection de l'analogue de GnRH. Contrairement au protocole long, elle débute en même temps que les injections de gonadotrophines. Le blocage hypophysaire commence donc en même temps que la stimulation afin de bénéficier de l'effet *flare-up* pour augmenter la puissance de stimulation. La durée du traitement est donc plus brève et ainsi plus simple puisqu'elle impacte moins la patiente, mais en revanche le recrutement folliculaire sera plus faible que pour le protocole long. Les critères de déclenchement de l'ovulation sont les mêmes que pour le protocole agoniste long^{127,132}(figure 36).

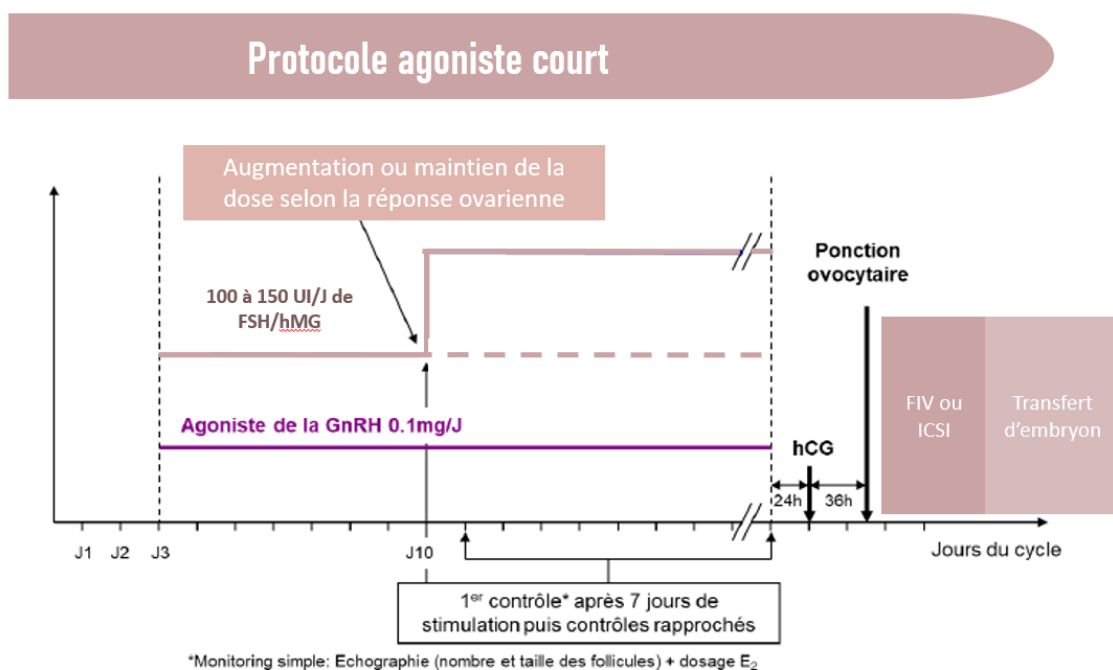


Figure 30: Schéma de protocole agoniste court UI/j : Unité Internationale/jour ; FSH : Follicle Stimulating Hormone ; ICSI : Injection Intra Cytoplasmique de Spermatozoïdes ; E₂ : oestradiol ; hMG : human Menopausal Gonadotrophin ; hCG : human Chorionic Gonadotrophin¹³¹

Le protocole antagoniste

Le protocole antagoniste utilise un antagoniste de la GnRH dans le même but que l'utilisation d'un analogue ; prévenir les pics de LH. L'antagoniste va lui bloquer directement les récepteurs de la GnRH au niveau de l'hypophyse. Cela présente une alternative intéressante puisqu'il n'y pas le temps d'attente de désensibilisation que l'on peut retrouver dans les protocoles longs

et donc l'utilisation de l'antagoniste de la GnRh se fait plus tardivement dans le cycle. Il est administré à J5 ou J6 de la stimulation puis quotidiennement jusqu'au jour de déclenchement. Les critères de déclenchement sont basés principalement sur le nombre de follicules ils doivent être au moins 3 follicules de plus de 17mm^{127,132} (figure 37).

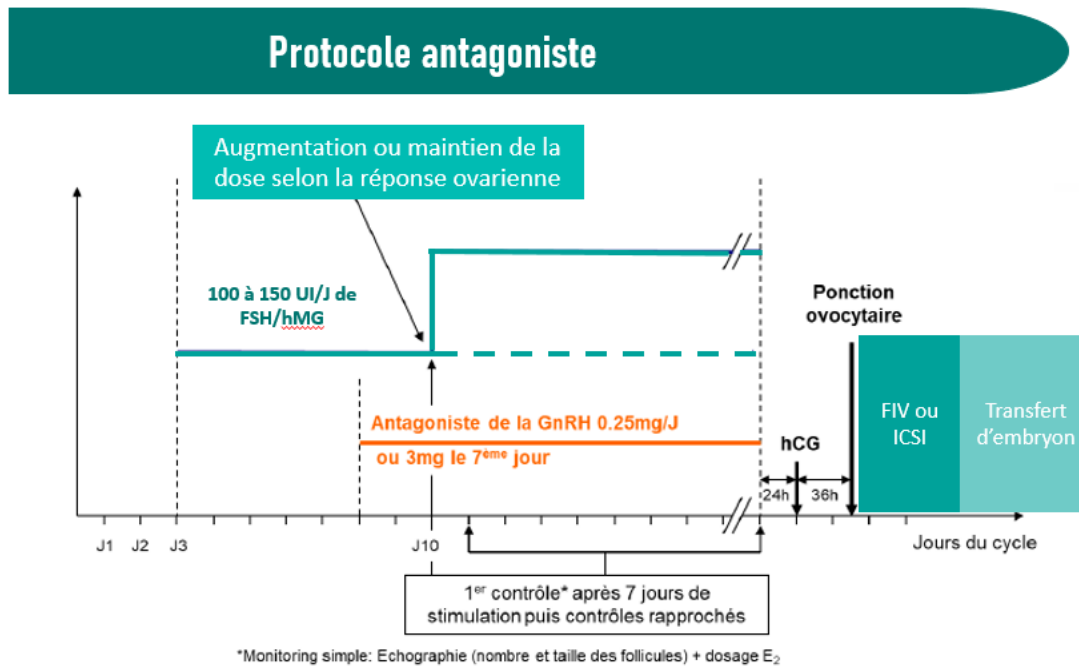


Figure 31: schéma de protocole antagoniste UI/j : Unité Internationale/jour ; FSH : Follicle Stimulating Hormone ; ICSI : Injection Intra Cytoplasmique de Spermatozoïdes ; E₂ : oestradiol ; hMG : human Menopausal Gonadotrophin ; hCG : human Chorionic Gonadotrophin¹³¹

III.2.2.3 Prise en charge en Assistance Médicale à la Procréation de l'infertilité induite par l'endométriose superficielle

Après échec des traitements médico-chirurgicaux ou des facteurs ne permettant pas ou n'indiquant pas une prise en charge chirurgicale, comme vu dans le paragraphe III.2.1.1.1, une prise en charge en AMP est généralement proposée. Chez les femmes atteintes d'endométriose minime à légère, l'utilisation d'une IIU postopératoire peut être envisagée¹²⁰. Il conviendra cependant de proposer cette solution en cas de perméabilité et aspect des trompes normales et en cas d'absence de facteurs d'infertilité masculine. Dans ce cas de figure, l'ESHRE recommande d'envisager l'IIU avec stimulation ovarienne par gonadotrophines¹¹¹. En effet, plusieurs études démontrent une amélioration de la fertilité (taux de conception par cycle) pouvant aller jusqu'à 10% en traitant des patientes atteintes d'endométriose minime à légère par stimulation ovarienne suivie d'une IIU^{133,134}.

Après trois échecs d'IIU, il semble légitime de recourir à la FIV^{105,112}.

III.2.2.4 Prise en charge en Assistance Médicale à la Procréation de l'infertilité induite par une endométriose associée à la présence d'endométriomes

Comme nous l'avons précédemment expliqué dans le paragraphe III.2.1.1.2, en cas d'endométriome, la taille va jouer un rôle prépondérant dans la prise en charge. L'AMP sera proposée pour les endométriomes inférieurs à 6 cm en première intention^{110,114}.

L'AMP doit également être privilégiée en cas d'endométriome bilatéral, récidivants ou chez la femme chez qui la chirurgie n'est pas la meilleure option (cf. paragraphe III.2.1.2)¹¹⁴.

Dès lors que l'on envisage une AMP dans un contexte d'endométriome ovarien, une antibioprophylaxie doit être mise en place pour diminuer le risque infectieux^{105,114}.

Pour les plus gros endométriomes, il semblerait pertinent de réaliser une kystéctomie avant la prise en charge en AMP pour diminuer les risques (infection de l'endométriome, rupture kystique, difficulté d'accès pour la ponction, risque infectieux lors de la ponction)^{112,114}.

III.2.2.5 Prise en charge en Assistance Médicale à la Procréation de l'endométriose profonde

Pour les femmes atteintes d'endométriose modérée à sévère, l'anatomie pelvienne déformée est souvent associée à des facteurs tubaires et dans ce sens. L'IUI n'est donc pas considérée comme une option de traitement¹¹¹.

La prise en charge par FIV peut être proposée afin d'augmenter les taux de grossesse et de naissance chez la femme atteinte d'endométriose profonde (preuve de niveau intermédiaire)¹¹⁰. Les taux de grossesses obtenus par FIV dans les cas d'endométriose profonde ne sont pas différents de ceux obtenus pour les autres indications d'AMP^{110,118}.

Il a été démontré que la stimulation ovarienne par gonadotrophine en vue d'une FIV/ICSI n'augmente pas les taux de récurrence de l'endométriose^{111,135}. Le recours à la FIV/ICSI permet donc d'obtenir des taux de grossesse satisfaisants sans pour autant engendrer de risques importants en terme de complications, tolérance ou évolution de la maladie¹¹⁸.

Chez les femmes atteintes d'endométriose profonde avec une altération de la réserve ovarienne ou un de ses paramètres (AMH, CFA ou âge) une prise en charge en AMP peut être proposée (même s'il n'existe aujourd'hui, aucune preuve permettant de choisir cette option ou la chirurgie chez ces femmes là en première intention¹¹⁸).

III.2.2.6 Protocole de FIV en AMP pour prendre en charge l'infertilité induite par l'endométriose

Chez les patientes atteintes d'endométriose et prise en charge en AMP avec FIV, il a été mis en évidence qu'un protocole ultralong permettait de meilleurs taux de grossesse (que le protocole long)¹³⁵. En revanche, il n'y a pas de différence entre un protocole agoniste et antagoniste en terme de taux de grossesse chez ces patientes¹¹⁰.

Dans le cadre de la prise en charge par FIV dans un contexte d'endométriose, il conviendra de prétraiter la patiente pendant 3 à 6 mois avant la stimulation par un agoniste de la GnRH ou par contraception oestroprogestative¹¹⁰ pour permettre de diminuer l'inflammation et stopper la croissance endométriale et ainsi améliorer les chances de grossesses (recommandations de l'ESHRE basées sur une revue de la Cochrane 2006¹³⁶ de faible niveau de preuve¹¹¹).

III.2.3 Stratégie de prise en charge de l'infertilité chez la femme endométriosique

III.2.3.1 Stratégie de prise en charge de l'infertilité chez les femmes atteintes d'endométriose minime à modérée (stade I à II)

III.2.3.1.1 Traitement de 1^{ère} intention : l'exérèse des lésions

Pour la patiente en désir d'enfant atteinte d'endométriose minime à modérée (Stade I à II) associée à de l'infertilité, la prise en charge chirurgicale va être privilégiée avec exérèse complète des lésions endométriosiques pour améliorer les chances de grossesse spontanée. Les tentatives de conception spontanée seront encouragées dans les 12 mois suivant l'opération¹⁰⁵. Cette technique sera proposée en première intention si les circonstances permettent d'espérer une grossesse spontanée (comme exposé dans le chapitre II.2.1.1.1).

Si le couple ne répond pas à tous les critères, une FIV doit être proposée en première intention (*figure 38*)¹¹⁴.

III.2.3.1.2 Traitement de 2^{ème} intention : l'IUI

En cas d'échec de la chirurgie chez les patientes jeunes répondant aux critères mentionnés à provoquer une grossesse spontanée dans le délai préétabli de 6 à 18 mois, une stimulation ovarienne avec insémination intra-utérine pourra être proposée (*figure 38*)^{92,105,114}.

III.2.3.1.3 Traitement de 3^{ème} intention : la FIV

En cas d'échec du traitement de 2^{ème} intention chez les patientes jeunes répondant aux critères mentionnés ci-dessus, une FIV devra être envisagée (*figure 38*)^{92,105}.

III.2.3.1.4 Tableau décisionnel aidant à la prise en charge de l'infertilité induite par endométriose minime à légère

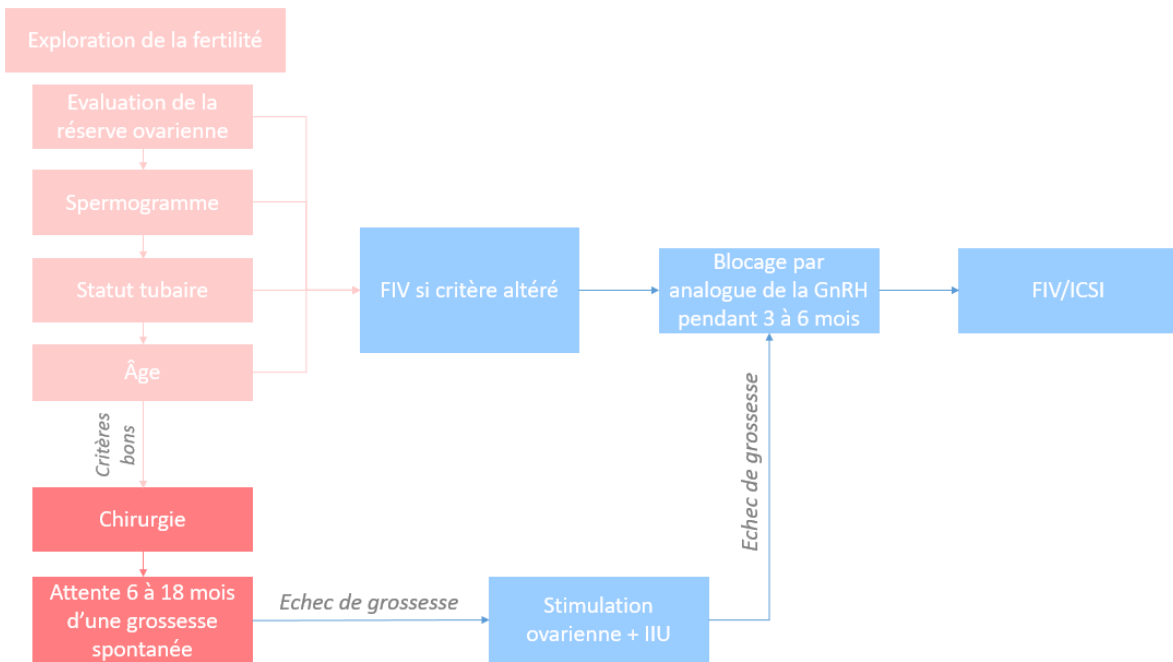


Figure 32: Tableau décisionnel de prise en charge des lésions endométriosiques minimales à légères chez la femme en désir d'enfant. FIV : fécondation in vitro ; GnRH : Gonadotrophin Releasing Hormone ; ICSI : Injection Intra Cytoplasmique de Spermatozoïdes ; IUI : Insémination Intra Utérine⁹²

III.2.3.2 Stratégie de prise en charge de l'infertilité chez les femmes atteinte d'endométriose profonde (stade III à IV)

Les patientes atteintes d'endométriose profonde montrent une fertilité spontanée de l'ordre de 10%, un traitement doit donc être envisagé si la femme souhaite concevoir¹¹⁸. La décision de la prise en charge chez la patiente présentant une endométriose péritonéale profonde devra se faire au cas par cas compte tenu des spécificités de réponses propres à chaque patiente et des cas particuliers documentés plus haut dans ce texte.

Les études comparant les chances de grossesse après FIV précédée ou non d'une opération chirurgicale des lésions profonde ne permettent pas de conclure sur l'intérêt d'une chirurgie avant FIV en dehors d'une symptomatologie douloureuse¹¹⁰. Mais au vu des critères suivants :

- Complications associés à la chirurgie des lésions d'endométriose sévère,
- Morbidité liée à la chirurgie très supérieure à celle engendrée par l'AMP
- Absence de preuves suffisantes d'amélioration des taux de grossesses en AMP précédée d'une chirurgie,

La chirurgie dans l'endométriose sévère n'est pas recommandée avant AMP (sauf dans certains cas particuliers)^{92,111,114,118}.

III.2.3.2.1 Traitement de 1^{ère} intention

III.2.3.2.1.1 L'Assistance Médicale à la Procréation : la FIV/ICSI

Chez les femmes atteintes d'endométriose modérée à sévère, une prise en charge en AMP avec FIV/ICSI sera retenue pour :

- Toutes les femmes atteintes d'endométriose sévère avec symptomatologie peu ou pas douloureuse (*figure 39*).
- Les femmes avec une réserve ovarienne altérée
 - ➔ Chez ces femmes dont la réserve ovarienne est altérée, il n'est pas possible parfois d'attendre et de retarder la prise en charge en AMP par une opération chirurgicale (*figure 39*).

III.2.3.2.1.2 Exception à la prise en charge par AMP et choix de la chirurgie

Chez les femmes atteintes d'endométriose modérée à sévère, une prise en charge en chirurgie sera retenue pour :

- Les femmes avec symptomatologie douloureuse ou très douloureuse (*figure 39*).
- Les femmes présentant des lésions profondes avec atteintes colorectales douloureuses (*figure 39*).
 - ➔ Chez ces deux types de patientes, le traitement chirurgical est proposé d'emblée afin d'améliorer la qualité de vie en plus de l'objectif de fertilité.
- Les femmes présentant un hydrosalpinx (*figure 39*).
 - ➔ Chez ces patientes, la chirurgie est proposée pour améliorer le taux d'implantation (*figure 39*).

III.2.3.2.2 Traitement de 2^{ème} intention :

En cas d'échec d'une ou de plusieurs tentatives de FIV, la discussion de la chirurgie et la prise en charge chirurgicale de l'endométriose profonde en vue de concevoir doit être menée en concertation médico-chirurgicale¹¹⁰.

Après la chirurgie, en fonction du score EFI, on pourra attendre 6 à 18 mois une grossesse spontanée ou passer en protocole de FIV.

III.2.3.2.3 Traitement de 3^{ème} intention :

Si en post chirurgie au bout de 18 mois aucune grossesse spontanée n'est survenue, un protocole de FIV devra être envisagé (figure 39).

III.2.3.2.4 Tableau décisionnel aidant à la prise en charge de l'infertilité par endométriose modérée à sévère

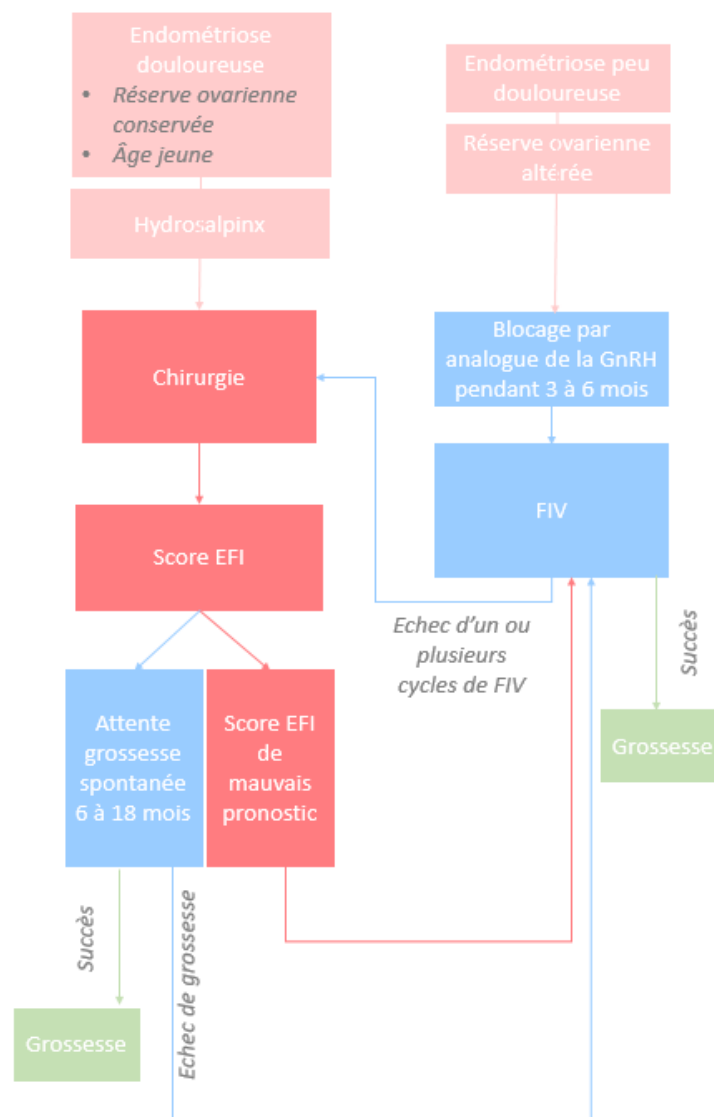


Figure 33 : Tableau décisionnel de prise en charge des lésions endométriosiques modérées à sévères chez la femme en désir d'enfant. FIV : fécondation in vitro ; GnRH : Gonadotrophin Releasing Hormone ; ICSI : Injection Intra Cytoplasmique de Spermatozoïdes ; EFI : Endometriosis Fertility Index ¹⁰⁵

III.2.3.3 Stratégie de prise en charge de l'infertilité chez les femmes atteintes d'endométriose avec endométriome

Comme vu dans les précédents chapitres, chez les femmes atteintes d'endométriose avec endométriome (se classant donc dans la classification modérée à sévère) une prise en charge en AMP avec FIV/ICSI sera retenue en première intention dans les cas de :

- Endométriomes < 6cm
- Endométriome bilatérale
- Endométriome récidivant (après kystéctomie).

Dans le cas d'endométriomes de gros volume une prise en charge chirurgicale avant AMP sera proposée.

III.2.4 Existe-t-il une alternative médicamenteuse à la chirurgie et la PMA pour traiter l'infertilité induite par l'endométriose ?

Plusieurs options médicamenteuses ont été proposées pour améliorer la fertilité en cas d'endométriose chez la femme tels que le danazole, les analogues de la LNRH, des anti-oestrogènes, progestatifs, oestroprogestatifs, En 2000, une méta-analyse démontre que ces molécules n'améliorent aucunement la fertilité des femmes endométriosiques avec le même taux cumulatif de grossesse chez les femmes sous traitement et sans traitement médicamenteux^{112,137}. Il n'est pas recommandé de prescrire un traitement hormonal antigonadotrope pour améliorer la fertilité d'une femme atteinte d'endométriose dans le but d'augmenter ses chances de grossesse (hors traitement pour fécondation in vitro), et ce même après une opération chirurgicale¹¹⁰.

En conclusion, la prise en charge de l'infertilité chez la femme atteinte d'endométriose reste à ce jour encore complexe. Il existe de nombreuses possibilités pour obtenir une grossesse qui sont malheureusement dépendantes de nombreux facteurs tels que l'âge, la réserve ovarienne, le bilan du couple et du type de lésion et de la sévérité de la maladie. Autant de critères qui vont rendre parfois difficile la décision de prise en charge afin d'obtenir les meilleurs taux de grossesses. La décision doit être pluridisciplinaire, explorer les avantages et les risques de chaque méthode (chirurgie, AMP, etc....), être guidée par un bilan bien conduit et doit également être prise en concertation avec le couple. La chirurgie ou l'AMP sont des

parcours lourds et contraignants, il est donc très important d'adapter chaque prise en charge à chaque patiente.

Partie IV : Impact sociétal de l'endométriose et de sa prise en charge

L'endométriose est une maladie qui a une forte prévalence et touche près d'une femme sur dix. Même si elle reste encore une maladie sous-diagnostiquée et méconnue du grand public, son impact sur la société commence à prendre de l'ampleur. En effet, les conséquences de la maladie, que ce soit au niveau de la qualité de vie des patientes ou du coût de la prise en charge de ces dernières, commencent à être étudiées et analysées.

L'endométriose est une maladie qui affecte le quotidien des femmes qui en sont atteintes. Elle reste encore une maladie sous-diagnostiquée avec une errance diagnostique longue (en moyenne 7 ans) et donc un retard de prise en charge. En Janvier 2020, l'association EndoFrance publie les résultats d'une enquête inédite menée par IPSOS et en partenariat avec le laboratoire pharmaceutique Gedeon Richter sur 1557 femmes atteintes d'endométriose. L'analyse des réponses de l'enquête montre que le vécu de ses femmes et *in fine* du couple est difficile.

IV.1 Retentissement psychologique de la maladie

L'enquête endoVie menée par IPSOS et EndoFrance a été menée sur un échantillon de 1557 femmes atteintes d'endométriose¹³⁸. Parmi ces patientes, 33% étaient atteintes d'endométriose profonde, 13% d'endométriose superficielle et 40% d'endométrioses ou d'adénomyose. L'étude démontre un impact retentissant sur la vie de ces femmes puisque près de 2 tiers d'entre elles déclarent que l'endométriose impacte leur vie quotidienne, dans leur sexualité (66%), sur le plan psychologique (67%) et physique (63%), dans leur vie amoureuse (61%) et dans leurs activités de loisirs (53%). Leur vie professionnelle et leurs capacités à travailler sont aussi impactées pour près de 65% d'entre elles. En outre, ce sont toutes les activités du quotidien qui peuvent être impactées par la maladie, de simples activités comme aller au restaurant ou au cinéma peuvent devenir insurmontables. Cela est surtout dû aux symptômes de la maladie que les femmes ressentent, en moyenne 4,4 symptômes différents avec pour les plus représentés d'entre eux les douleurs multiples du nombril au bas du ventre, la fatigue chronique, les troubles digestifs et les douleurs pendant les rapports sexuels (liste non exhaustive). De manière générale, les règles très douloureuses pouvant engendrer une incapacité à entreprendre des tâches quotidiennes touchent près de 8 femmes

sur 10 (avant traitement). La survenue de ces symptômes apparaît à 20 ans ou moins pour près de la moitié des femmes ayant participé à ce sondage. L'apparition chez la femme jeune de ces symptômes va alors poser de vrais problèmes d'adaptation à la société et l'enjeu sera de mener une vie aussi normale que possible (accès à l'université, vie sociale non perturbée...) ¹³⁸. Car le retentissement sur la vie quotidienne de ces femmes peut avoir des conséquences dramatiques sur leur psychologie et leur psychisme. En 2011, Palma Audino publie une thèse en psychologie dont la conclusion est que l'endométriose induirait chez les patientes des taux de dépression supérieurs à la moyenne des femmes saines ¹³⁹. L'Académie Nationale de Médecine quant à elle transcrit une communication scientifique dont la dernière partie est consacrée à faire le lien entre état psychique et endométriose. Ils décrivent en outre la relation étroite de la maladie physique avec la maladie psychologique et conseillent de faire intervenir systématiquement un psychothérapeute dans la prise en charge de la maladie ¹⁴⁰. Malheureusement à ce jour, la psychologie des femmes atteintes d'endométriose est encore trop peu étudiée et sur des échantillons non significatifs (quelques cas cliniques seulement ¹³⁹) pour tirer des conclusions sur les dommages réellement causés d'un point de vue psychique de ces femmes. Depuis 2019, la ministre de la Santé, Agnès Buzin a lancé un plan d'action ministériel afin de médiatiser la maladie de l'endométriose et essayer de faire toute la lumière sur les souffrances de ces patientes, tant sur le plan physique que psychologique. La maladie a un impact fort sur la femme, mais elle va également avoir des conséquences sur le couple. La vie sexuelle du couple est le domaine le plus impacté par la maladie. En effet, selon l'étude endoVie plus de la moitié des femmes ressentent une diminution de leur libido, et s'abstiennent de rapports sexuels parfois jusqu'à plusieurs mois. Leur conjoint sont aussi impactés par ces perturbations et disent pour 25% d'entre eux avoir souvent renoncé à avoir une relation sexuelle avec leur conjointe. Une difficulté supplémentaire pour celles qui sont en désir d'enfant et qui ont déjà des difficultés à procréer (50% des femmes).

IV.2 Retentissement psychologique du parcours de PMA sur la femme

33% des femmes atteintes d'endométriose vont avoir recours à la procréation médicalement assistée pour tomber enceinte. Ces femmes, déjà affectées au quotidien par leur maladie vont alors suivre un parcours de soin qui est tout aussi pesant sur leur psychologie. La laboratoire Gedeon Richter, en association avec le collectif BAMP (association de patients et ex-patients de l'AMP, de personnes infertiles ou stériles ayant recours aux techniques d'AMP) a mené une enquête en 2018 sur 1045 personnes, sur le vécu des patientes et du couple en AMP et la conclusion est sans appel. Même si globalement les personnes sont satisfaites de leur prise en charge médicale en AMP, 80% des personnes en parcours d'AMP le jugent angoissant. Plus de la moitié des femmes interrogées se sont dites stressées et fatiguées. Pour 85%

d'entre elles, le traitement en parcours d'AMP a un impact sur leur vie quotidienne¹⁴¹. Ces patientes, déjà impactées fortement et dans leur vie quotidienne s'engagent dans un long parcours qui va augmenter leur stress et leur fatigue. Pour les femmes atteintes d'endométriose c'est donc la double peine. En 2020, les résultats d'une nouvelle enquête menée par le collectif BAMP vient confirmer les conclusions déjà tirées du premier rapport avec un impact très fort du parcours sur les aspects physiques et psychiques (chez les femmes et chez les hommes de tous âges)¹⁴²

IV.3 Aspect médico-économique

Au -delà de l'aspect psychologique de la maladie et de ses conséquences délétères sur la qualité de vie des patientes atteintes d'endométriose, se pose la question du coût de la maladie mais aussi du coût des conséquences de la maladie en terme de traitement mais aussi de prise en charge de l'infertilité.

En 2017, Omar Kanj publie une thèse sur l'évaluation économique de la prise en charge de la maladie. Elle porte sur une étude multicentrique appelée « EndoCost » et dresse un tableau assez précis et inédit du coût de la prise en charge de l'endométriose en France. Cette thèse, et l'étude EndoCost (élargie à la France dans la dernière étude liée à la thèse), montrent que l'endométriose occupe une place importante (dans la globalité de sa prise en charge) dans l'économie de la santé puisqu'elle induirait 10,6 milliards d'euros de dépense par an¹⁴³.

Spécifiquement en France, le coût par patiente s'élève à 7612 euros dont 2704 directement imputés aux soins, et 4908 de coût indirects (représentés par la perte de productivité de la patiente)¹⁴³. Des chiffres intéressants à analyser quand on sait que le coût du diabète est d'environ 3000 euros par patient. La perte de productivité dans des maladies invalidantes telles que la spondylarthrite ankylosante ou la polyarthrite rhumatoïde est équivalent (en terme de pourcentage du coût total des soins) à celle engendrée par l'endométriose. Pourtant, ces maladies sont considérées comme plus « urgentes » et plus « graves » que l'endométriose. Le coût engendré par les soins dits directs (imputés directement à la maladie) sont plutôt équivalent à ceux rencontrés par exemple en Belgique, même si la consommation de médicaments reste la plus élevée en France (842 euros contre 191 en Belgique ou 117 en Australie)¹⁴³ (Annexe IV).

Tous ces coûts sont imputés au coût économique globale de la prise en charge de la patiente. Des coûts non négligeables et qui peuvent se retrouver augmentés chez les patientes ayant un diagnostic tardif (consultations répétées pré diagnostic, augmentation de la prise d'antidouleurs etc....), ou chez les femmes dont la sévérité de la maladie ou le stade sont plus avancés.

Tant de coûts qui pourraient être réduits si une véritable politique de sensibilisation et de repérage précoce était mise en place. Cela permettrait d'éviter l'errance diagnostique de ces patientes et donc une prise en charge rapide de la maladie, plus ciblée, spécifique et efficiente et ainsi d'améliorer la qualité de vie de la patiente et les retombées indirectes que sa détérioration peut avoir en terme de coûts (productivité, travail, vie sociale et économique normale).

En conclusion, l'endométriose est une maladie qui a un impact sociétal fort en France. Son impact quotidien est lourd et malheureusement encore peu reconnu au niveau de la société. Mais la médiation de ces dernières années grâce aux associations de patients et de porte-parole, la voix des femmes qui prend de plus en plus d'importance sur la scène publique et le récent plan ministériel autour de l'endométriose permettent d'espérer un avenir plus optimiste pour les femmes atteintes d'endométriose.

CONCLUSION GENERALE

L'endométriase est une maladie gynécologique chronique lourde tant au niveau symptomatique (avec des douleurs pouvant être invalidantes) qu'au niveau psychologique avec un impact fort sur le quotidien et les projets des patientes.

Elle reste une pathologie dont les traitements actuels ne sont ni curatifs ni suffisants en terme d'amélioration significative de la qualité de vie.

L'infertilité induite par l'endométriase touche de nombreuses femmes et sa prise en charge reste encore à ce jour complexe. Nous avons pu voir à travers ce travail bibliographique que les possibilités de traitement sont nombreuses, mais la stratégie qui en découle reste encore complexe. Quelle stratégie thérapeutique mettre en place pour garantir le meilleur résultat en terme de grossesse ? Quelle est le chemin à prendre afin de préserver au maximum les fonctions reproductives de la femme, tout en assurant la conception d'un enfant ? Peut-on définir une marche à suivre permettant de standardiser la prise en charge de l'infertilité induite par l'endométriase ? Tant de questions auxquelles il reste difficile de répondre aujourd'hui. Même si les techniques se sont nettement améliorées, que les études sur le sujet sont florissantes et qu'ainsi il est possible d'établir des arbres décisionnels pour guider l'équipe médicale, la prise en charge reste encore à évaluer au cas par cas de façon pluridisciplinaire et souvent empirique. En effet, de nombreux facteurs tels que l'âge, la réserve ovarienne, le bilan du couple et d'autres rendent le pas à pas obligatoire dans la prise en charge de la patiente endométriosique infertile.

Dans tous les cas, la prise en charge reste lourde et souvent longue. En effet, les traitements chirurgicaux et le parcours en AMP sont parsemés d'embûches et de déception et s'ajoutent à une maladie avec un fort retentissement psychologique.

Nul doute que la médiatisation et la sensibilisation récentes du grand public ainsi que le plan du gouvernement mis en place depuis 2019 permettront de continuer à améliorer l'arsenal thérapeutique proposé à ces patientes, mais à l'heure actuelle cela reste insuffisant. En effet, l'endométriase reste une maladie encore mal connue et sous diagnostiquée laissant des patientes en souffrance psychologique pendant des années d'errance de diagnostic et occasionnant des dépenses économiques qui pourraient se voir diminuées si une meilleure et plus rapide prise en charge était observée.

Les années prochaines nous permettrons peut-être de voir après cette médiatisation, la voix des femmes patientes qui se libère et le focus opéré par le plan ministériel d'Agnès Buzin, la recherche clinique et les laboratoires pharmaceutiques proposer d'autres solutions et traitements qui répondront mieux à l'impact que l'endométriase impose aujourd'hui à de nombreuses femmes.

Une nouvelle étude menée par une équipe d'Oxford, du Baylor College of Medicine (Texas) et de l'Université du Wisconsin (soutenue financièrement par les laboratoires Bayer AG)¹⁴⁴, a d'ailleurs très récemment mis en évidence une nouvelle cible thérapeutique, le gène NPSR1. L'inhibition de l'expression de ce gène par l'inhibiteur NSPR1 SHA 68R réduisait l'infiltrat cellulaire inflammatoire et la douleur chez les murins. Même si des études chez les primates sont nécessaires, la conclusion de cette étude est que la piste NSPR1/NSPR est une cible nouvelle, génétiquement validée et non hormonale dans le traitement de l'endométriose (dans les formes modérées à sévères). Il y a donc de l'espoir quant aux années à venir sur l'étude et l'identification de traitements dans l'endométriose.

1. Kamina P, Richer J-P, Scépi M, Faure J-P, Demondion X. Anatomie clinique de l'appareil génital féminin. *EMC - Gynécologie*. 2006;1(1):1-28. doi:10.1016/S0246-1064(03)00089-6
2. Cour F, Droupy S, Faix A, Methorst C, Giuliano F. Anatomie et physiologie de la sexualité. *Prog En Urol*. 2013;23(9):547-561. doi:10.1016/j.purol.2012.11.007
3. O'Connell HE, Sanjeevan KV, Hutson JM. ANATOMY OF THE CLITORIS. *J Urol*. 2005;174(4 Part 1):1189-1195. doi:10.1097/01.ju.0000173639.38898.cd
4. Arrada A, Fontaine A, Garibaldi F, et al. IRM du périnée antérieur : anatomie et principales pathologies. *Imag Femme*. 2013;23(4):209-221. doi:10.1016/j.femme.2013.09.001
5. *Netter - Atlas d'anatomie Humaine*.
6. Detoef, Goubillon, Thalabard. Encyclopédie Médico-chirurgicale 30-A-10 Cycle Menstruel. Accessed April 11, 2020. <https://www-em-premium-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/showarticlefile/1830/00-22213.pdf>
7. Rihaoui S, Bessueille E, Anahory T, Reyftmann L, Dechaud H, Hamamah S. Menstruations normales. *EMC - Gynécologie*. 2007;2(1):1-9. doi:10.1016/S0246-1064(07)43084-5
8. Dubest C, Pugeat M. Gonadotrophines hypophysaires : physiologie et exploration fonctionnelle. *EMC - Endocrinol*. 2005;2(4):231-240. doi:10.1016/j.emcend.2005.09.001
9. Ortmann O, Weiss J, Diedrich K. Gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) and GnRH agonists: mechanisms of action. *Reprod Biomed Online*. 2002;5:1-7. doi:10.1016/S1472-6483(11)60210-1
10. Bazot M, Férida B, Dechoux-Vodovar S, Beldjord S, Thomassin-Naggara I. Ovaires : variations physiologiques et pathologies fonctionnelles. *Feuill Radiol*. 2016;56(2):65-84. doi:10.1016/j.frad.2016.03.007
11. Hillier SG. Gonadotropic control of ovarian follicular growth and development. *Mol Cell Endocrinol*. 2001;179(1-2):39-46. doi:10.1016/S0303-7207(01)00469-5
12. Hillier SG. Rôle de la LH sur la folliculogénèse dans le cycle menstruel. 2002;31(2-C2):12-14. doi:JGYN-04-2002-31-2C2-0368-2315-101019-AT4
13. Merviel P, Cabry R, Brzakowski M, et al. Cycle menstruel. *Wwwem-Premiumcomdatatraitessgy00-43083*. Published online September 12, 2010. doi:10.1016/S0246-1064(11)43083-8
14. Bénard J, Grynberg M. Physiologie ovarienne. doi:10.1016/S0246-1064(15)43123-8
15. Hugues J-N, Cédric-Durnerin I. Les protocoles "step." 2005. 7(3). doi:175-82
16. Devoto L, Fuentes A, Kohen P, et al. The human corpus luteum: life cycle and function in natural cycles. *Fertil Steril*. 2009;92(3):1067-1079. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.07.1745
17. Bergeron C. Histologie et physiologie de l'endomètre normal. *EMC - Gynécologie*. 2006;1(3):1-8. doi:10.1016/S0246-1064(06)43137-6
18. Swierkowski-Blanchard N, Wainer R. La reproduction humaine et son contrôle hormonal. *Actual Pharm*. 2017;56(570):18-22. doi:10.1016/j.actpha.2017.09.005

19. Delaroche L, Patrat C. Fécondation dans l'espèce humaine. *EMC - Obstétrique*. 2012;7(3):1-9. doi:10.1016/S0246-0335(12)50151-1
20. Selva J, Bergère M, Albert M. Fécondation humaine. *EMC - Obstétrique*. 2006;1(1):1-7. doi:10.1016/S0246-0335(01)00044-8
21. Encha-Razavi. Embryologie. doi:10.1016/S0246-0335(10)52456-6
22. Chin LN, Nambiar S. Management of premenstrual syndrome. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2017;27(1):1-6. doi:10.1016/j.ogrm.2016.11.003
23. Zaafrane F, Faleh R, Melki W, Sakouhi M, Gaha L. Le syndrome prémenstruel: revue générale. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2007;36(7):642-652. doi:10.1016/j.jgyn.2007.01.007
24. Dalton K. Premenstrual Syndrome (PMS). Published online 2001:347-355. doi:10.1016/B978-012267805-9/50031-6
25. Gao X, Outley J, Botteman M, Spalding J, Simon JA, Pashos CL. Economic burden of endometriosis. *Fertil Steril*. 2006;86(6):1561-1572. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.06.015
26. Dumont A, Collinet P, Merlot B, Abergel A, Rubod C, Robin G. Physiopathologie de l'endométriose. Published online 2020:13.
27. Parazzini F, Esposito G, Tozzi L, Noli S, Bianchi S. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;209:3-7. doi:10.1016/j.ejogrb.2016.04.021
28. Collinet P, Fritel X, Revel-Delhom C, et al. Prise en charge de l'endométriose : recommandations pour la pratique clinique CNGOF-HAS (texte court). *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. 2018;46(3):144-155. doi:10.1016/j.gofs.2018.02.027
29. Borghese B, Santulli P, Marcellin L, Chapron C. Définition, description, formes anatomo-cliniques, pathogénèse et histoire naturelle de l'endométriose, RPC Endométriose CNGOF-HAS. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. 2018;46(3):156-167. doi:10.1016/j.gofs.2018.02.017
30. prise_en_charge_de_l'endometriose_-_demarche_diagnostique_et_traitement_medical_-_fiche_de_synthese.pdf. Accessed May 7, 2020. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-01/prise_en_charge_de_l'endometriose_-_demarche_diagnostique_et_traitement_medical_-_fiche_de_synthese.pdf
31. Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril*. 1991;55(4):759-765. doi:10.1016/S0015-0282(16)54244-7
32. Bricou A, Borghese B, Batt RE, Piketty M, de Ziegler D, Chapron C. Étude de la distribution anatomique des lésions endométriosiques : un argument majeur en faveur de la participation de la théorie de la régurgitation dans la physiopathologie de l'endométriose. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2009;37(4):325-333. doi:10.1016/j.gyobfe.2008.12.009
33. Chapron C, Fauconnier A, Vieira M, et al. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification. *Hum Reprod*. 2003;18(1):157-161. doi:10.1093/humrep/deg009
34. Taourel P, Millet I, Pages E, Dechaud H. Endométriose pelvienne profonde en IRM : quelles lésions ? Pour quel impact ? *Imag Femme*. 2012;22(4):198-207. doi:10.1016/j.femme.2012.09.006

35. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2016;34(5):513. doi:10.1016/S0368-2315(05)82867-4
36. Al-Fozan H, Tulandi T. Left lateral predisposition of endometriosis and endometrioma. *Obstet Gynecol.* 2003;101(1):164-166. doi:10.1016/s0029-7844(02)02446-8
37. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril.* 1997;68(4):585-596. doi:10.1016/S0015-0282(97)00191-X
38. Kishi Y, Suginami H, Kuramori R, Yabuta M, Suginami R, Taniguchi F. Four subtypes of adenomyosis assessed by magnetic resonance imaging and their specification. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(2):114.e1-114.e7. doi:10.1016/j.ajog.2012.06.027
39. Endométrieuse péritonéale : implants péritoéaux froids et actifs. Accessed May 10, 2020. http://www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/termes/endometriose/endometriose_peritoneale.html
40. Fritel X. Les formes anatomocliniques de l'endométriose. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2007;36(2):105. doi:10.1016/j.jgyn.2006.12.014
41. Endométrieuse : Anatomie pathologique. Accessed May 10, 2020. <http://www.dr-karazaitri-ma.com/pages/pour-les-professionnels/pathologies-gynecologiques-1/divers/endometriose-anatomie-pathologique.html>
42. L'endométriose. Accessed May 10, 2020. <http://www.gynecomedic.com/nos-services-et-domaines-d-expertise/endo>
43. Endométriome ovarien - Dr Marc ARENS. Accessed May 10, 2020. <https://drarens.be/kystectomie-ovarienne/>
44. Paillocher N, Paris L, BouSSION F, et al. Endométriomes ovariens. *EMC - Gynécologie.* 2006;1(4):1-8. doi:10.1016/S0246-1064(06)44375-9
45. Nisolle M. Endométriose stade I et II : implications physiopathologiques, cliniques et thérapeutiques. *J Gynécologie Obstétrique.* 2003;32(8-C2):11-14. doi:GYN-12-2003-32-8-C2-0368-2315-101019-ART3
46. Audebert A. Endométriose stade III et IV : implications physiopathologiques, cliniques et thérapeutiques. *J Gynécologie Obstétrique.* 2003;32(8-C2):15-19. doi:JGYN-12-2003-32-8-C2-0368-2315-101019-ART4
47. Darai E. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2005;34(5):186. doi:10.1016/S0368-2315(05)82867-4
48. Rock JA, ZOLADEX Endometriosis Study Group. The revised American Fertility Society classification of endometriosis: reproducibility of scoring **Supported by a grant from ZENECA Pharmaceuticals, Wilmington, Delaware. *Fertil Steril.* 1995;63(5):1108-1110. doi:10.1016/S0015-0282(16)57556-6
49. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 2012;98(3):511-519. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.06.029
50. Bourdel N, Matsusaki S, Roman H, et al. Endométriose et adolescente. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2006;34(9):727-734. doi:10.1016/j.gyobfe.2006.07.008

51. Tran D-K, Leroy J-L, Duforestel T, Nguyen BMN. Endométriose externe. *Wwwem-Premiumcomdatatraitessgy00-09613*. Accessed May 8, 2020. <https://www-em-premium-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/1867/resultatrecherche/2>
52. Gallard F, Comby F, Desmoulière A. L'endométriase ou les endométrioses ? *Actual Pharm*. 2014;53(538):16-19. doi:10.1016/j.actpha.2014.06.004
53. Khlifi A, Kouira M, Anis M, et al. Endométriose pariétale sur cicatrice de césarienne : à propos de 3 cas. *Imag Femme*. 2012;22(3):156-161. doi:10.1016/j.femme.2012.06.003
54. Mok-Lin EY, Wolfberg A, Hollinquist H, Laufer MR. Endometriosis in a Patient with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome and Complete Uterine Agenesis: Evidence to Support the Theory of Coelomic Metaplasia. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2010;23(1):e35-e37. doi:10.1016/j.jpog.2009.02.010
55. Javert CT, Hofammann K. Observations on the surgical pathology, selective lymphadenectomy, and classification of endometrial adenocarcinoma. *Cancer*. 1952;5(3):485-498. doi:10.1002/1097-0142(195205)5:3<485::AID-CNCR2820050309>3.0.CO;2-I
56. Harada T, Iwabe T, Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis. *Fertil Steril*. 2001;76(1):1-10. doi:10.1016/S0015-0282(01)01816-7
57. WANG X-M, MA, SONG. Inflammatory cytokines and peritoneal fluid flora in endometriosis patients. :6.
58. Ahn SH, Monsanto SP, Miller C, Singh SS, Thomas R, Tayade C. Pathophysiology and Immune Dysfunction in Endometriosis. *BioMed Res Int*. 2015;2015:1-12. doi:10.1155/2015/795976
59. Nisolle M, Alvarez M-L, Colombo M, Foidart J-M. Pathogenèse de l'endométriase. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2007;35(9):898-903. doi:10.1016/j.gyobfe.2007.07.021
60. Dupas C, Christin-Maitre S. Quelles nouveautés sur l'endométriase ? *Ann Endocrinol*. 2008;69:S53-S56. doi:10.1016/S0003-4266(08)73969-6
61. Zeitoun K. Deficient 17 -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 Expression in Endometriosis: Failure to Metabolize 17 -Estradiol. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(12):4474-4480. doi:10.1210/jc.83.12.4474
62. Augoulea A, Kindis A, Karopoulou E, et al. Age at Menarche and Oxidative Stress Markers in Women with Endometriosis. *SN Compr Clin Med*. 2020;2(1):69-74. doi:10.1007/s42399-019-00214-x
63. Scutiero G, Iannone P, Bernardi G, et al. Oxidative Stress and Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:1-7. doi:10.1155/2017/7265238
64. Rahmioglu N, Montgomery GW, Zondervan KT. Genetics of Endometriosis. *Womens Health*. 2015;11(5):577-586. doi:10.2217/whe.15.41
65. Rahmioglu N, Nyholt DR, Morris AP, Missmer SA, Montgomery GW, Zondervan KT. Genetic variants underlying risk of endometriosis: insights from meta-analysis of eight genome-wide association and replication datasets. *Hum Reprod Update*. 2014;20(5):702-716. doi:10.1093/humupd/dmu015
66. Treloar SA, O'Connor DT, O'Connor VM, Martin NG. Genetic influences on endometriosis in an Australian twin sample. *Fertil Steril*. 1999;71(4):701-710. doi:10.1016/S0015-0282(98)00540-8

67. Borghese B, Tost J, de Surville M, et al. Identification of Susceptibility Genes for Peritoneal, Ovarian, and Deep Infiltrating Endometriosis Using a Pooled Sample-Based Genome-Wide Association Study. *BioMed Res Int*. 2015;2015. doi:10.1155/2015/461024
68. Borghese B, Vaiman D, de Ziegler D, Chapron C. Endométriose et génétique : les gènes sont-ils responsables de la maladie ? *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2010;39(3):196-207. doi:10.1016/j.jgyn.2010.03.006
69. Rouanet J, Vialatrentini M, Filhastre M, Maubo A, Georgce P. IMAGERIE DES TROMPES DANS LE BILAN D'UNE INFERTILITE : PLACE ET APPORT DE L'HYSTERO- SALPINGOGRAPHIE. :1.
70. Huchon C, Aubry G, Ploteau S, Fauconnier A. Signes spécifiques cliniques évocateurs de l'endométriose (hors adénomyose) et questionnaires de symptômes, de douleur et qualité de vie, RPC Endométriose CNGOF-HAS. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. 2018;46(3):168-176. doi:10.1016/j.gofs.2018.02.022
71. Guo S-W, Wang Y. The Prevalence of Endometriosis in Women with Chronic Pelvic Pain. *Gynecol Obstet Invest*. 2006;62(3):121-130. doi:10.1159/000093019
72. Hemmings R, Rivard M, Olive DL, et al. Evaluation of risk factors associated with endometriosis. *Fertil Steril*. 2004;81(6):1513-1521. doi:10.1016/j.fertnstert.2003.10.038
73. Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004;18(2):177-200. doi:10.1016/j.bpobgyn.2004.01.007
74. Ashrafi M, Sadatmahalleh SJ, Akhoond MR, Talebi M. Evaluation of Risk Factors Associated with Endometriosis in Infertile Women. *Int J Fertil Steril*. 2016;10(1):11-21.
75. Cramer W, Wilson E. The Relation of Endometriosis to Menstrual Characteristics, Smoking, and Exercise. *AMA J Am Med Assoc*. 1986;255(14):1904-1908. doi:10.1001/jama.1986.03370140102032
76. Salvat J. Diagnostic et suivi de l'endométriose en consultation : nouveautés. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2001;29(9):616-623. doi:10.1016/S1297-9589(01)00194-1
77. Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, Borini A. Endometriosis and infertility. *J Assist Reprod Genet*. 2010;27(8):441-447. doi:10.1007/s10815-010-9436-1
78. Mechsner S, Kaiser A, Kopf A, Gericke C, Ebert A, Bartley J. A pilot study to evaluate the clinical relevance of endometriosis-associated nerve fibers in peritoneal endometriotic lesions. *Fertil Steril*. 2009;92(6):1856-1861. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.09.006
79. Bourdel N, Comptour A, Chauvet P, Canis M. Douleurs et endométriose. *Douleurs Éval - Diagn - Trait*. 2020;21(1):3-10. doi:10.1016/j.douler.2019.11.001
80. De Graaff AA, D'Hooghe TM, Dunselman GAJ, et al. The significant effect of endometriosis on physical, mental and social wellbeing: results from an international cross-sectional survey. *Hum Reprod*. 2013;28(10):2677-2685. doi:10.1093/humrep/det284
81. Nasir L, Bope ET. Management of Pelvic Pain from Dysmenorrhea or Endometriosis. *J Am Board Fam Med*. 2004;17(90001):S43-S47. doi:10.3122/jabfm.17.suppl_1.S43
82. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français - Mise à jour gynécologiques. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2005;34(5):298, 513. doi:10.1016/S0368-2315(05)82867-4

83. Chapron C, Bourret A, Chopin N, et al. Surgery for bladder endometriosis: long-term results and concomitant management of associated posterior deep lesions. *Hum Reprod*. 2010;25(4):884-889. doi:10.1093/humrep/deq017
84. Liao C-H, Lin H-C, Huang C-Y. Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome is associated with Irritable Bowel Syndrome: A Population-based Study. *Sci Rep*. 2016;6(1):26939. doi:10.1038/srep26939
85. Roman H, Bourdel N, Hochain P, et al. Endométriose colorectale : diagnostic et traitements, certitudes et interrogations. *EMC - Gastro-Entérologie*. 2010;5(2):1-8. doi:10.1016/S1155-1968(10)51085-X
86. Panel P, Renouvel F. Prise en charge de l'endométriose: évaluation clinique et biologique. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2007;36(2):119-128. doi:10.1016/j.jgyn.2006.12.020
87. Vercellini P, Trespidi L, De Giorgi O, Cortesi I, Parazzini F, Crosignani PG. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization**Presented at the 50th Annual Meeting of The American Fertility Society, San Antonio, Texas, November 5 to 10, 1994. *Fertil Steril*. 1996;65(2):299-304. doi:10.1016/S0015-0282(16)58089-3
88. Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update*. 2005;11(6):595-606,. doi:10.1093/humupd/dmi029
89. Vercellini P, Fedele L, Molteni P, Arcaini L, Bianchi S, Candiani GB. Laparoscopy in the diagnosis of gynecologic chronic pelvic pain. *Int J Gynecol Obstet*..5.
90. Mathias S. Chronic Pelvic Pain: Prevalence, Health-Related Quality of Life, and Economic Correlates. *Obstet Gynecol*. 1996;87(3):321-327. doi:10.1016/0029-7844(95)00458-0
91. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012;98(3):591-598. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.05.031
92. de Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet Lond Engl*. 2010;376(9742):730-738. doi:10.1016/S0140-6736(10)60490-4
93. Decanter C, d'Argent EM, Boujenah J, et al. Endométriose et préservation de la fertilité, RPC Endométriose, CNGOF-HAS. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. 2018;46(3):368-372. doi:10.1016/j.gofs.2018.02.010
94. Gourbail L. Haute Autorité de santé. Published online 2017:399.
95. Chapron C, Dubuisson. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2005;34(5):513. doi:10.1016/S0368-2315(05)82867-4
96. Outils auto-évaluation. SFETD - Site web de la Société Française d'Etude et du Traitement de la Douleur. Accessed May 23, 2020. <https://www.sfetd-douleur.org/outils-auto-evaluation/>
97. Philip C-A, Dubernard G. Performances et place de l'échographie dans le diagnostic de l'endométriose, RPC Endométriose CNGOF-HAS. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. 2018;46(3):185-199. doi:10.1016/j.gofs.2018.02.026
98. Bazot. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2005;34(5):513. doi:10.1016/S0368-2315(05)82867-4

99. Sauvan M, Chabbert-Buffet N, Canis M, et al. Traitement médical de l'endométriose douloureuse sans infertilité, RPC Endométriose CNGOF-HAS. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. 2018;46(3):267-272. doi:10.1016/j.gofs.2018.02.028
100. Legendre G, Delbos L, Hudon E, et al. Place des nouveaux traitements médicaux dans l'endométriose douloureuse, RPC Endométriose CNGOF-HAS. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. 2018;46(3):256-263. doi:10.1016/j.gofs.2018.02.009
101. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Daguati R, Crosignani PG. Endometriosis: current and future medical therapies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008;22(2):275-306. doi:10.1016/j.bpobgyn.2007.10.001
102. Golfier F. Recommandations pour la pratique clinique. l'endométriose. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2007;36(2):105. doi:10.1016/j.jgyn.2006.12.014
103. Farquhar C, Sutton C. The evidence for the management of endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1998;10(4):321-332. doi:10.1097/00001703-199808000-00007
104. Kolanska K, Bendifallah S, Owen C, et al. L'endométriose génitale : épidémiologie et facteurs étiologiques. *Médecine Reprod*. 2020;22(n°2):111-114. doi:10.1684/mte.2020.0801
105. Fathalla Landoulsi, Torre A, paillusson, Fauconnier A. Les effets de l'endométriose sur la reproduction Comment évaluer la fertilité d'une femme endométriosique et quelle information 132 lui délivrer ? *Médecine Reprod*. 2020;(22):132-143. doi:10.1684/mte.2020.0797
106. Juhan V. Infertilité et endométriose : quelle prise en charge ? *Imag Femme*. 2019;29(2):93-98. doi:10.1016/j.femme.2019.04.002
107. Neto MAC, Ludwin A, Borrell A, et al. Counting ovarian antral follicles by ultrasound: a practical guide. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(1):10-20. doi:https://doi.org/10.1002/uog.18945
108. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Published 2010. Accessed June 5, 2021. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241547789>
109. Moreau J, Reignier A, Leandri R, Parinaud J, Fréour T, Gatimel N. Spermogramme et spermocytogramme manuels et automatisés-Test de migration-survie. *Rev Francoph Lab*. 2018;2018(504):28-35. doi:10.1016/S1773-035X(18)30210-7
110. Santulli P, Collinet P, Fritel X, et al. Stratégies de prise en charge de l'infertilité en assistance médicale à la procréation dans un contexte d'endométriose, RPC Endométriose, CNGOF-HAS. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. 2018;46(3):373-375. doi:10.1016/j.gofs.2018.02.025
111. Skorupskaite K, Bhandari HM. Endometriosis and fertility. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2021;31(5):131-136. doi:10.1016/j.ogrm.2021.03.003
112. Collinet P, Decanter C, Lefebvre C, Leroy J-L, Vinatier D. Endométriose et infertilité. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2006;34(5):379-384. doi:10.1016/j.gyobfe.2006.03.002
113. Sylvie M, Rodolphe M, Sylvie B. Laparoscopic Surgery in Infertile Women with Minimal or Mild Endometriosis. *N Engl J Med*. Published online 1997:6.
114. Santulli P, gayet V, Marcellin L, Bourdon M, Marzouk P, de Ziegler D. Quand intervenir en cas d'endométriose avant la procréation médicalement assistée ? In: *Elsevier Connect*. Elsevier Masson;

2016. Accessed June 1, 2021. <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/gyneco-sage-femme/quand-intervenir-en-cas-dendometriose>
115. Rizk B, Turki R, Lotfy H, et al. Surgery for endometriosis-associated infertility: do we exaggerate the magnitude of effect? *Facts Views Vis ObGyn*. 2015;7(2):109-118.
116. Rubod C, Jean dit Gautier E, Yazbeck C. Traitement chirurgical des endométriomes. Modalités et résultats en termes de douleur, fertilité et récurrence des techniques chirurgicales et de ses alternatives. RPC Endométriose CNGOF-HAS. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. 2018;46(3):278-289. doi:10.1016/j.gofs.2018.02.013
117. Ballester M, Roman H. Prise en charge chirurgicale de l'endométriose profonde avec atteinte digestive, RPC Endométriose CNGOF-HAS. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. 2018;46(3):290-295. doi:10.1016/j.gofs.2018.02.003
118. Mathieu d'Argent E, Cohen J, Chauffour C, et al. Endométriose profonde et infertilité, RPC Endométriose CNGOF-HAS. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. 2018;46(3):357-367. doi:10.1016/j.gofs.2018.02.006
119. American Society for Reproductive. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril*. 1997;67(5):817-821. doi:10.1016/S0015-0282(97)81391-X
120. Boujenah J, Santulli P, Mathieu-d'Argent E, Decanter C, Chauffour C, Poncelet P. Prise en charge de l'infertilité en première intention hors FIV : performances du traitement médical ? Performances de la stimulation ovarienne ? Performances des inséminations ? RPC Endométriose CNGOF-HAS. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. 2018;46(3):331-337. doi:10.1016/j.gofs.2018.02.021
121. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril*. 2010;94(5):1609-1615. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.09.035
122. Boujenah J, Hugues JN, Sifer C, et al. Endometriosis Fertility Index ou classification de l'American Society of Reproductive Medicine pour les patientes infertiles endométriosiques opérées. Lequel est le plus pertinent ? *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2015;43(12):806-809. doi:10.1016/j.gyobfe.2015.10.006
123. Chapitre 1er : Dispositions générales. (Articles L2141-1 à L2141-12) - Légifrance. [legifrance.gouv.fr](https://www.legifrance.gouv.fr). Published 2021. Accessed June 6, 2021. <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000006171132>
124. Nationale A. Projet de loi n° 2187 relatif à la bioéthique. Assemblée nationale. Accessed June 6, 2021. https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/textes/l15b2187_projet-loi
125. Assistance médicale à la procréation (AMP ou PMA). Accessed June 6, 2021. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/sterilite-pma-infertilite/assistance-medicale-la-procreation-amp-ou-pma>
126. Amar-Hoffet A, Hédon B, Belaisch-Allart J. Place des techniques d'assistance médicale à la procréation. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2010;39(8):S88-S99. doi:10.1016/S0368-2315(10)70034-X
127. Belaisch-Allart J, Buxeraud J. Assistance médicale à la procréation, techniques et protocoles. *Actual Pharm*. 2017;56(570):29-36. doi:10.1016/j.actpha.2017.09.007

128. Barberet J, Boucret L, Fauque P, May-Panloup P. Assistance médicale à la procréation : techniques actuelles et nouveaux horizons. *Rev Francoph Lab*. 2018;2018(504):43-51. doi:10.1016/S1773-035X(18)30212-0
129. Barriere P. Les différentes techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP). *Rev Francoph Lab*. 1995;278:4.
130. Hesters L, Bras-Mayeur AL, Achour-Frydman N. La fécondation in vitro : techniques, équipements et qualité au laboratoire d'assistance médicale à la procréation. :9.
131. Module de Formation interne - MSD France. Published online 2018.
132. Frydman R. *Infertilité. Prise En Charge Globale et Thérapeutique*. Elsevier Masson; 2016.
133. Tummon IS, Asher LJ, Martin JSB, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril*. 1997;68(1):8-12. doi:10.1016/S0015-0282(97)81467-7
134. Thejls H, Gnarpe J, Lundkvist O, Heimer G, Larsson G, Victor A. Diagnosis and prevalence of persistent chlamydia infection in infertile women: Tissue culture, direct antigen detection, and serology. *Int J Gynecol Obstet*. 1992;37(1):68-68. doi:10.1016/0020-7292(92)90996-V
135. eskenazi sarah, Bourdon M, Maignien C, Marcellin L, Santulli P, Chapron C. Indications et particularités techniques de l'assistance médicale à la procréation chez une femme endométriosique. *Médecine Reprod*. 2020;22:162-167. doi:10.1684/mte.2020.0798
136. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A, Abou-Setta AM, Jaafar SH. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1). doi:10.1002/14651858.CD004635.pub2
137. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vanderkerchove P. Ovulation suppression for endometriosis for women with subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2007(3). doi:10.1002/14651858.CD000155.pub2
138. Résultats d'une grande enquête sur la vie des femmes souffrant d'endométriose • Association EndoFrance. Association EndoFrance. Accessed July 8, 2021. https://www.endofrance.org/communiquede_presse/resultats-dune-grande-enquete-sur-la-vie-des-femmes-souffrant-dendometriose/
139. Dumet N, Smaniotto B, Demahis M. Utérus douloureux, féminin en souffrance dans l'endométriose. *Psychol Clin Proj*. 2020;n° 28(2):63-82.
140. Réflexions à propos d'une maladie invalidante et toujours mystérieuse : l'endométriose – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps. Accessed July 8, 2021. <https://www.academie-medicine.fr/reflexions-a-propos-dune-maladie-invalidante-et-toujours-mysterieuse-lendometriose/>
141. ENQUÊTE VÉCU ET PERCEPTIONS DU PARCOURS EN AMP - Collectif BAMP et Gedeon Richter. Published online 2018. Accessed September 7, 2021. https://www.gedeonservices.fr/wp-content/uploads/2020/10/ipsos_remis_medecin_exe.pdf
142. une enquête nationale : le projet parental à l'épreuve du parcours médical. Association de patients de l'AMP et de personnes infertiles, stériles. De parents et futurs parents via l'AMP et l'AMP avec don de gamètes. Published May 7, 2021. Accessed July 9, 2021.

<https://bamp.fr/2021/05/07/une-enquete-nationale-le-projet-parental-a-lepreuve-du-parcours-medical/>

143. Kanj O. Evaluation économique de la prise en charge de l'endométriose. Published online September 27, 2017. Accessed July 9, 2021. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02080162>

144. Tapmeier TT, Rahmioglu N, Lin J, et al. Neuropeptide S receptor 1 is a nonhormonal treatment target in endometriosis. *Sci Transl Med*. 2021;13(608):eabd6469. doi:10.1126/scitranslmed.abd6469

ANNEXES

Annexe I

Table 4. Biological functions of potential genes identified for association with endometriosis.	
Gene name	Known functions
<i>WNT4</i>	A protein-coding gene that is vital for development of the female reproductive organs. In knockout mice, the loss of <i>WNT4</i> leads to complete absence of the Müllerian duct and its derivatives [41]. It has been also shown that <i>WNT</i> genes are expressed in the peritoneum and endometrium [42]
<i>GREB1</i>	An early response gene in the estrogen regulation pathway that is involved in hormone-dependent breast cancer cell growth. Its expression was increased in peritoneal eutopic endometriotic lesions when compared with eutopic endometrium, possibly with a role in oestrogen-dependent growth of endometriosis [43]
<i>ETAA1</i>	Encodes for a tumor-specific cell surface antigen in Ewing family of tumors, which is a group of cancers that form in bone or soft tissue that share common features as they develop from the same type of stem cell in the body [44]
<i>FN1</i>	Involved in cell adhesion and migration processes including embryogenesis, wound healing, blood coagulation, host defense and metastasis [45]. It has been shown that <i>SOX2</i> , a gene encoding a transcription factor that targets <i>FN1</i> , is a key gene regulating cell migration in ovarian cancer [46]
<i>ID4</i>	An ovarian oncogene, which is also implicated in methylation-related regulatory pathways in breast carcinogenesis [47]. It is also overexpressed in ovarian, endometrial and breast cancer cell lines [48]
<i>NFE2L3</i>	A transcription factor suggested to be involved in cell differentiation, inflammation and carcinogenesis [49]. Its expression was increased in human breast cancer cells [50] and testicular carcinoma tissue samples [51]
<i>miRNA_148a</i>	A microRNA with a role in the Wnt/ β -catenin signaling pathway that may have a role in endometriosis development through sex hormone homeostasis regulation [52] and fibrogenesis [53]
<i>HOXA10</i>	Belongs to homeobox A family of transcription factors, which plays essential roles in specifying regional differentiation of the Müllerian duct into oviduct, uterus, cervix and vagina [54]
<i>CDKN2B-AS1</i>	Involved in regulation of <i>CDKN2B</i> , <i>CDKN2A</i> and <i>ARF</i> tumor suppressor genes. <i>CDKN2A</i> inactivation has been reported in endometriosis and endometrial cancer [55]
<i>VEZT</i>	Encodes an adherens junction transmembrane protein. Also, it is a putative tumor suppressor gene, targeting cell migration and invasion genes, growth genes, cellular adhesion genes and a functionally validated cell cycle progression gene called <i>TCF19</i> . <i>TCF19</i> is involved in maintaining immunological balance [56]

Annexe II

Appendix

The Revised AFS Classification of Endometriosis

AFS Classification of Endometriosis

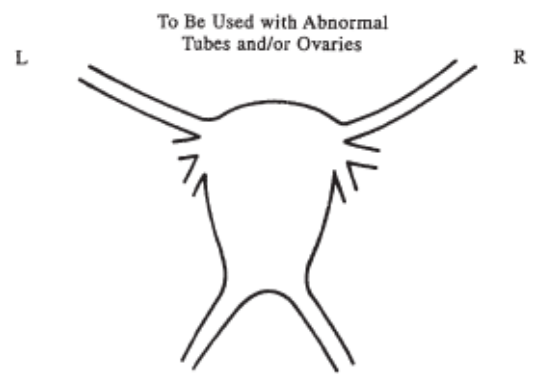
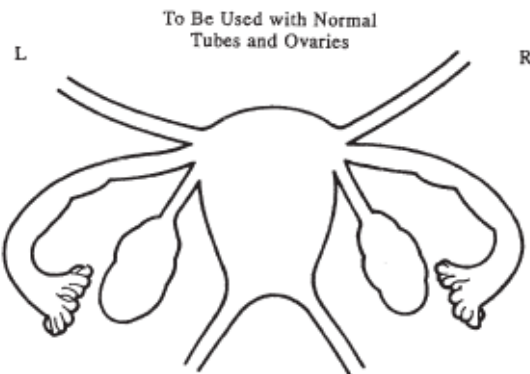
Patient's Name _____ Date _____
 Stage I (Minimal) - 1-5
 Stage II (Mild) - 6-15
 Stage III (Moderate) - 16-40
 Stage IV (Severe) - > 40
 Total _____
 Laparoscopy _____ Laparotomy _____ Photography _____
 Recommended Treatment _____
 Prognosis _____

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

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

Additional Endometriosis: _____

Associated Pathology: _____



EXAMPLES & GUIDELINES

STAGE I (MINIMAL)



PERITONEUM			
Superficial Endo	-	1-3cm	-2
R. OVARY			
Superficial Endo	-	<1 cm	-1
Filmy Adhesions	-	<1/3.	-1
TOTAL POINTS			4

STAGE II (MILD)



PERITONEUM			
Deep Endo	-	>3cm	-6
R. OVARY			
Superficial Endo	-	<1cm	-1
Filmy Adhesions	-	<1/3	-1
L. OVARY			
Superficial Endo	-	<1cm	-1
TOTAL POINTS			9

STAGE III (MODERATE)



PERITONEUM			
Deep Endo	-	>3cm	-6
CULDESAC			
Partial Obliteration			-4
L. OVARY			
Deep Endo	-	1-3cm	-16
TOTAL POINTS			26

STAGE III (MODERATE)



PERITONEUM			
Superficial Endo	-	>3cm	-4
R. TUBE			
Filmy Adhesions	-	<1/3	-1
R. OVARY			
Filmy Adhesions	-	<1/3	-1
L. TUBE			
Dense Adhesions	-	<1/3	-16*
L. OVARY			
Deep Endo	-	<1cm	-4
Dense Adhesions	-	<1/3	-4
TOTAL POINTS			30

STAGE IV (SEVERE)



PERITONEUM			
Superficial Endo	-	>3cm	-4
L. OVARY			
Deep Endo	-	1-3cm	-32**
Dense Adhesions	-	<1-3	-8**
L. TUBE			
Dense Adhesions	-	<1/3	-8**
TOTAL POINTS			52

*Point assignment changed to 16
**Point assignment doubled

STAGE IV (SEVERE)



PERITONEUM			
Deep Endo	-	>3cm	-6
CULDESAC			
Complete Obliteration			-40
R. OVARY			
Deep Endo	-	1-3cm	-16
Dense Adhesions	-	<1/3	-4
L. TUBE			
Dense Adhesions	-	>2/3	-16
L. OVARY			
Deep Endo	-	1-3	-16
Dense Adhesions	-	>2/3	-16
TOTAL POINTS			114

Determination of the stage or degree of endometrial involvement is based on a weighted point system. Distribution of points has been arbitrarily determined and may require further revision or refinement as knowledge of the disease increases.

To ensure complete evaluation, inspection of the pelvis in a clockwise or counterclockwise fashion is encouraged. Number, size and location of endometrial implants, plaques, endometriomas and/or adhesions are noted. For example, five separate 0.5cm superficial implants on the peritoneum (2.5 cm total) would be assigned 2 points. (The surface of the uterus should be considered peritoneum.) The severity of the endometriosis or adhesions should be assigned the highest score only for peritoneum, ovary, tube or culdesac. For example, a 4cm superficial and a 2cm deep implant of the peritoneum should be given a score of 6 (not 8). A 4cm

deep endometrioma of the ovary associated with more than 3cm of superficial disease should be scored 20 (not 24).

In those patients with only one adnexa, points applied to disease of the remaining tube and ovary should be multiplied by two. **Points assigned may be circled and totaled. Aggregation of points indicates stage of disease (minimal, mild, moderate, or severe).

The presence of endometriosis of the bowel, urinary tract, fallopian tube, vagina, cervix, skin etc., should be documented under "additional endometriosis." Other pathology such as tubal occlusion, leiomyomata, urine anomaly, etc., should be documented under "associated pathology." All pathology should be depicted as specifically as possible on the sketch of pelvic organs and means of observation (laparoscopy or laparotomy) should be noted.

Annexe III

Endometriosis fertility index surgery form.

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI) SURGERY FORM

LEAST FUNCTION (LF) SCORE AT CONCLUSION OF SURGERY

Score	Description	Left	Right
4	= Normal		
3	= Mild Dysfunction		
2	= Moderate Dysfunction		
1	= Severe Dysfunction		
0	= Absent or Nonfunctional		

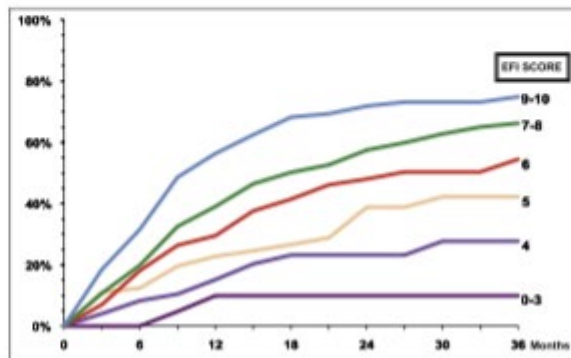
Fallopian Tube	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Fimbria	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Ovary	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Lowest Score	<input type="text"/>	+ <input type="text"/>
	Left	Right
		= <input type="text"/>
		LF Score

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

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI)

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

ESTIMATED PERCENT PREGNANT BY EFI SCORE



Adamson. Endometriosis fertility index. Fertil Steril 2010.

Annexe IV

Comparaison des études de coût de l'endométriose

	Kanj et al,	Simoens et al. [17]	S.Klein et al,	J. Prast et al,	A. levy et al,	Gao et al,
Country	France	10 countries	Belgium	Austria	Canada	USA
Year of survey	2017	2012	2013	2013	2011	2006
number of patient	85	909	134	73	27	various
Direct health care costs	€ 2,595	€ 3,113	€ 2,237	-	-	-
surgery	€ 530	€ 899	€ 823	-	\$595	-
physician	€ 176	€ 513	€ 171	€ 327	\$42	\$128
Medication	€ 842	€ 320	€ 191	€ 117	\$144	\$570
monitoring tests	€ 368	€ 596	€ 601	-	-	-
other treatments	€ 64	€ 153	€ 73	-	\$87	-
hospitalization	€ 606	€ 547	€ 305	€ 4,138	\$216	\$12,644
informal care	€ 8	€ 84	€ 73	-	-	-
Direct non-health care costs	€ 109	€ 168	€ 200	-	\$71	-
Transportation	€ 85	€ 102	€ 142	-	-	-
Household support	€ 24	€ 65	€ 58	-	-	-
Total Direct costs	€ 2,704	€ 3,281	€ 2,438	€ 5,606	\$1,164	\$13,535
Indirect costs	€ 4,908	€ 6,298	€ 7,434	€ 2,106	\$4,043	-
Total costs	€ 7,612	€ 9,579	€ 9,872	€ 7,712	\$5,206	-

Simoens S. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referralcentres. Hum Reprod 2012;27:1292—9.

S Klein et al. What Is the Societal Burden of Endometriosis-Associated Symptoms? A Prospective Belgian Study. Reprod Biomed Online 2013 Sep 27. 116-124.

Prast J. Costs of endometriosis in Austria: a survey of direct and indirect costs. Arch Gynecol Obstet. 2013 Sep;288(3):569-76.

A. Levy, et al Economic burden of surgically confirmed endometriosis in Canada," Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, vol. 33, pp. 830–837, 2011.

Gao X, Outley J. Economic burden of endometriosis. Fertil Steril 2006;86:1561—71.

N° d'identification :

TITRE

PRISE EN CHARGE DE LA FEMME ATTEINTE D'ENDOMETRIOSE EN PMA

Thèse soutenue le

Par Yamina OUADAH

RESUME

L'endométriose est une maladie qui touche une femme sur dix en France et qui malgré cela, reste à ce jour encore sous-diagnostiquée et mal connue du grand public. Elle a un fort impact sur la vie des patientes avec des symptômes principaux qui sont la douleur et l'infertilité et qui souvent, change la vie de la femme qui en est atteinte.

De par sa physiopathologie et son mécanisme d'action encore mal élucidés, elle reste une maladie dont la prise en charge est complexe.

Alors comment accompagner au mieux la femme atteinte d'endométriose infertile en désir d'enfant ?

C'est ce que ce travail propose d'explorer avec un état des lieux des techniques actuelles et des stratégies thérapeutiques expérimentées par les équipes médicales et biologiques pour permettre d'obtenir une grossesse.

MOTS CLES : Endométriose, PMA, AMP, grossesses.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
M François DUPUIS		Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes

① – Sciences fondamentales

2 – Hygiène/Environnement

3 – Médicament

4 – Alimentation – Nutrition

5 - Biologie

6 – Pratique professionnelle

FACULTE DE PHARMACIE

10 SEP. 2021

DEMANDE D'IMPRIMATUR

ARRIVEE

Date de soutenance : 28 septembre 2021

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par : Yamina OUADAH

Sujet : Prise en charge de la femme atteinte d'endométriose en
PMAJury :

Président : Mme Béatrice FAIVRE, Professeur des Universités

Directeur : M. François DUPUIS, Maître de Conférences

Juges : Mme Amel BENMAHMOUD, Médecin

Mme Noéme ROUSSET, Pharmacien

Vu,

Nancy, le 31/08/2021

Le Président du Jury

Directeur de Thèse

Mme FAIVRE.

M. DUPUIS



Vu et approuvé,

Nancy, le 1.09.2021

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

Vu,

Nancy, le 10.09.2021

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 11906 C