

**THESE**  
  
**pour le**  
  
**DIPLÔME D'ETAT**  
  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**par**

**Line CHAPELAIN**

-----

**Présentée et soutenue publiquement le 9 Octobre 2006**

**L'ENDOMETRIOSE EXTERNE : PLACE DES TRAITEMENTS  
MEDICAMENTEUX ACTUELS ET PERSPECTIVES D'AVENIR**

**Président : M. Jean-Marie BARD, Professeur de Biochimie**

**Membres du Jury : Mme Delphine CARBONNELLE, Maître de Conférences en Physiologie  
Mme Nicole GRIMAUD, Maître de Conférences en Pharmacologie  
Mme Cynthia ROLAND, Docteur en Pharmacie**

# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>5</b>
<b>PARTIE I : L'ENDOMÉTRIOSE .....</b>	<b>6</b>
<b>1 - RAPPELS SUR LA PHYSIOLOGIE ET LE CYCLE HORMONAL DE LA FEMME .....</b>	<b>6</b>
A. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES.....	6
1 - Vue générale.....	6
2 - Structure de l'endomètre .....	8
B. LE CYCLE FÉMININ.....	9
1 - Le cycle menstruel.....	9
2 - Le cycle ovarien .....	9
3 - Le cycle utérin.....	11
C. RÉGULATION HORMONALE DU CYCLE.....	12
1 - L'hypothalamus .....	13
2 - L'hypophyse.....	14
3 - Les ovaires .....	14
4 - Interactions au cours du cycle.....	15
<b>2 - PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ENDOMÉTRIOSE.....</b>	<b>18</b>
A - DÉFINITION DE L'ENDOMÉTRIOSE .....	18
B - HISTOGÉNÈSE .....	18
1 - Théorie de l'implantation .....	19
2 - Théorie de métaplasie coelomique .....	19
3 - Théorie d'induction .....	19
4 - Théorie des résidus embryonnaires.....	20
5 - Théorie des métaplasies vasculaires et lymphatiques .....	20
6 - Théorie composite .....	20
C - FACTEURS INFLUENÇANT LE DÉVELOPPEMENT DE L'ENDOMÉTRIOSE.....	21
1 - Facteurs oestrogéniques .....	21
2 - Facteurs immunologiques .....	22
3 - Facteurs vasculaires .....	23
4 - Facteurs de croissance.....	23
D - ASPECT DES LÉSIONS ENDOMÉTRIOSIQUES .....	24
1 - Lésions typiques .....	24
2 - Autres lésions .....	25
E - LOCALISATIONS .....	26
F - CLASSIFICATIONS DE L'ENDOMÉTRIOSE .....	27
1 - Classification de l'AFS.....	27
2 - Classification FOATI .....	29
<b>3 - EPIDÉMIOLOGIE.....</b>	<b>30</b>
A - PRÉVALENCE.....	30
B - FACTEURS DE RISQUES .....	31
1 - Facteurs sociodémographiques.....	31
2 - Pathologie gynécologique .....	33
3 - Antécédents obstétricaux.....	34
4 - Facteurs comportementaux .....	34
5 - Facteurs constitutionnels .....	35
<b>4 - SYMPTÔMES.....</b>	<b>38</b>
A - LA DOULEUR .....	38
1 - La dysménorrhée.....	39
2 - La dyspareunie.....	40
3 - Les douleurs pelviennes chroniques.....	40

4 - La dyschésie .....	40
5 - La dysurie.....	40
6 - Causes de la douleur.....	40
<b>B - L'INFERTILITÉ.....</b>	<b>41</b>
1 - Epidémiologie .....	41
2 - Lien entre endométriose et infertilité .....	41
<b>C - LES HÉMORRAGIES .....</b>	<b>42</b>
<b>D - AUTRES SYMPTÔMES.....</b>	<b>42</b>
1 - Les troubles digestifs.....	42
2 - Les troubles urinaires .....	42
3 - Autres troubles .....	43
<b>E - EVOLUTION .....</b>	<b>43</b>
<b>F - COMPLICATIONS .....</b>	<b>44</b>
<b>5 - DIAGNOSTIC.....</b>	<b>45</b>
A - L'INTERROGATOIRE .....	45
B - L'EXAMEN CLINIQUE.....	45
C - L'IMAGERIE .....	46
1 - L'échographie.....	46
2 - La coelioscopie.....	47
3 - L'imagerie par résonance magnétique (IRM) .....	47
4 - L'hystérosalpingographie (HSG) .....	48
D - LES MARQUEURS BIOLOGIQUES .....	48
E - LE RÔLE DU PHARMACIEN DANS LE DIAGNOSTIC .....	50
<b>PARTIE II : LE TRAITEMENT DE L'ENDOMÉTRIOSE.....</b>	<b>52</b>
<b>1 - STRATÉGIE DE TRAITEMENT SELON LES RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>52</b>
A - INTRODUCTION-GÉNÉRALITÉS .....	52
B - LES RECOMMANDATIONS DE L'AFSSAPS (DÉCEMBRE 2005) .....	53
1 - Traitement médical de la douleur associée à une endométriose.....	53
2 - Traitement médical de l'endométriome .....	55
3 - Traitement médical de l'infertilité .....	55
C - SUIVI THÉRAPEUTIQUE .....	57
D - EFFICACITÉ .....	57
1 - Evaluation de l'efficacité du traitement.....	57
2 - Efficacité du traitement sur la douleur.....	58
3 - Efficacité du traitement sur l'infertilité .....	58
<b>2 - LE POINT SUR LE TRAITEMENT MÉDICAL.....</b>	<b>58</b>
A - OPTIONS THÉRAPEUTIQUES .....	58
B - PRÉSENTATIONS DES CLASSES THÉRAPEUTIQUES UTILISÉES .....	59
1 - Les AINS.....	59
2 - Les pilules contraceptives oestro-progestatives.....	61
3 - Les progestatifs .....	63
4 - Le danazol.....	69
5 - Les agonistes de la GnRH.....	71
C - MOLÉCULES D'AVENIR.....	76
1 - Les antagonistes de la GnRH.....	77
2 - Les inhibiteurs de l'aromatase .....	80
3 - Modulateurs sélectifs du récepteur de la progestérone (SPRMs) .....	85
4 - Autres .....	87
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>90</b>
<b>GLOSSAIRE .....</b>	<b>91</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>92</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>93</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>95</b>
<b>RÉSUMÉ DE LA THÈSE .....</b>	<b>105</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

---

<b>AFS</b>	American Fertility Society
<b>AFSSAPS</b>	Agence Française de Sécurité SANitaire des Produits de Santé
<b>AINS</b>	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>AMP</b>	Aide Médicale à la Procréation
<b>ARNm</b>	Acide Ribonucléique messenger
<b>CA 125</b>	Cancer Antigen 125
<b>COX 2</b>	Cyclo OXYgénase de type 2
<b>DIU</b>	Dispositif Intra-Utérin
<b>E1</b>	œstrone
<b>E2</b>	œstradiol
<b>EGF</b>	Epidermal Growth Factor
<b>ER</b>	Estrogen Receptor
<b>FGF</b>	Fibroblast Growth Factor
<b>FOATI</b>	F pour foyers péritonéaux, O pour lésion ovarienne, A pour adhérence, T pour lésion tubaire, I pour inflammation
<b>FSH</b>	Follicule Stimulating Hormone
<b>GEE</b>	Groupe Européen de l'Endométriose
<b>GnRH</b>	Gonadotropin Releasing Hormone
<b>HSG</b>	Hystérosalpingographie
<b>HTS</b>	Hormonothérapie de Substitution
<b>IMC</b>	Indice de Masse Corporelle
<b>IRM</b>	Imagerie par Résonance Magnétique
<b>LH</b>	Luteinising Hormone
<b>LHRH</b>	Luteinising Hormone Releasing Hormone
<b>MDGF</b>	Macrophages Derivated Growth Factors
<b>MMPs</b>	Matrix Metalloprotéinases
<b>NK</b>	Natural Killer
<b>PGE2</b>	Prostaglandine E2
<b>PR</b>	Progesterone Receptor
<b>PRE</b>	Progesterone Reponse Element
<b>SHBG</b>	Sex Hormone-Binding Globulin
<b>SPRM</b>	Selective Progesterone Receptor Modulator
<b>TGF</b>	Transforming Growth Factors
<b>THS</b>	Traitement Hormonal Substitutif
<b>TIMPs</b>	Tissue Inhibitors of Metalloprotéinases
<b>TNF</b>	Tumor Necrosis Factor
<b>VEGF</b>	Vascular Endothelial Growth Factor

# INTRODUCTION

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

Cette pathologie encore mal connue porte doublement atteinte aux femmes au cœur même de leur féminité, de par ces deux principaux symptômes : les douleurs menstruelles et l'infertilité. Et la banalisation de la douleur gynécologique, à l'instar de la citation biblique : "tu enfanteras dans la douleur ", ainsi que le tabou des règles (l'étymologie même du mot "tabou" provenant de « tapoua », signifiant "règles" en polynésien), contribuent au retard au diagnostic : le délai moyen est de 9 ans entre premiers symptômes et diagnostic. Ce délai est très délétère car cette pathologie évolue au fil des ans, diminuant ainsi pour les femmes atteintes les chances de devenir mère, et générant des douleurs cycliques parfois très invalidantes.

Les traitements actuels présentent un intérêt, mais ils présentent tous un certain nombre d'inconvénients, et une tolérance souvent médiocre au long cours. Ils sont par ailleurs inactifs pour traiter l'infertilité, et contre-indiquent ou empêchent la survenue d'une grossesse. La recherche est donc active et s'oriente sur des traitements mieux tolérés, utilisables au long cours, et compatibles avec la survenue d'une grossesse.

Dans une première partie nous allons présenter l'endométriose, puis nous allons évoquer la place des traitements actuels, leur intérêt et leurs limites, et les traitements à l'étude.

# **PARTIE I : L'endométriose**

## **1 - Rappels sur la physiologie et le cycle hormonal de la femme**

### **A. Rappels physiologiques**

#### 1 - Vue générale

On distingue dans l'appareil génital féminin trois grandes subdivisions : les ovaires, les voies génitales : trompes et utérus, les organes génitaux externes : la vulve (1).

##### **a. Les ovaires**

Les ovaires ont une double fonction : la production des cellules sexuelles, les ovules, et la sécrétion des hormones sexuelles : les œstrogènes, la progestérone, les androgènes (2).

##### **b. Les voies génitales**

Les voies génitales prennent naissance au niveau des ovaires. On retrouve tout d'abord les trompes, appelées aussi oviductes, d'une longueur de 10 à 12 centimètres. Les trompes sont divisées en quatre segments :

- le pavillon ou infundibulum, en forme d'entonnoir, est la partie mobile de la trompe. Il s'ouvre dans la cavité abdominale par l'ostium abdominal et présente des digitations appelées franges qui participent à la captation de l'ovule, lors de la ponte ovulaire ;
- l'ampoule est le segment le plus long, large et courbe elle représente les deux tiers de la trompe. Elle est le lieu de la fécondation ;
- l'isthme est un segment étroit et rectiligne ;
- la portion interstitielle, très courte, située dans le corps de l'utérus, s'ouvre dans la cavité utérine par un orifice, l'ostium uterinum (2) (Figure 1).

L'utérus est un organe creux, de 6 à 8 centimètres de long, et de 4 centimètres de large. Sa base, ou fond utérin, est bombée et reçoit latéralement les trompes de Fallope droite et gauche. Le corps utérin communique par l'isthme avec le col utérin. Ce dernier comprend deux parties: l'endocol dont la lumière droite et cylindrique constitue le canal endocervical, et l'exocol qui forme une protrusion au fond du vagin. La glaire cervicale est le produit de sécrétion des glandes endo-cervicales auquel s'ajoutent les sécrétions tubaires et utérines. Le vagin est un conduit musculo-membraneux de 7 à 9 centimètres de long, qui s'étend de l'utérus au vestibule de la vulve (2).

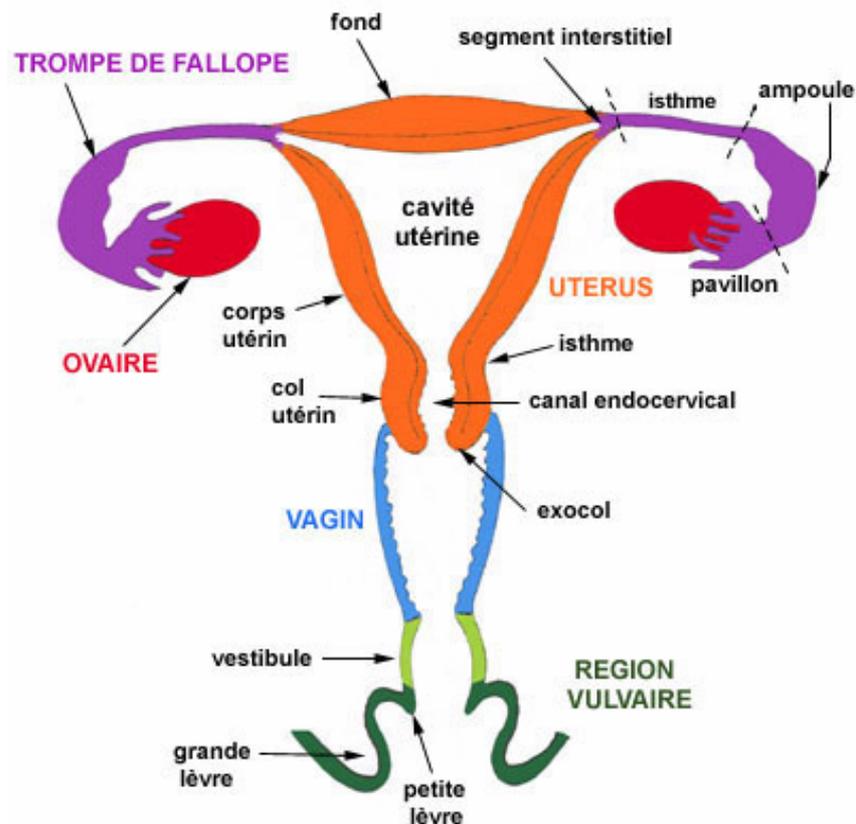


Figure 1 : Les organes génitaux de la femme (2).

## 2 - Structure de l'endomètre

La paroi utérine est composée de trois tissus cellulaires :

- la séreuse est la couche externe, formée par le péritoine qui revêt presque toute la surface utérine.
- le myomètre, composé par trois couches mal définies de muscles lisses.
- l'endomètre est la muqueuse de l'utérus ; c'est la couche interne, en contact avec la lumière utérine (3).

L'endomètre est constitué par un épithélium cylindrique simple qui s'invagine à l'intérieur de tubes glandulaires. Ceux-ci sont situés dans un stroma conjonctif appelé chorion, formé de cellules conjonctives réparties dans une substance fondamentale finement fibrilleuse (4).

L'endomètre est divisé en trois couches histologiques et physiologiques (Figure 2).

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

Les deux dernières couches constituent la couche fonctionnelle (3).

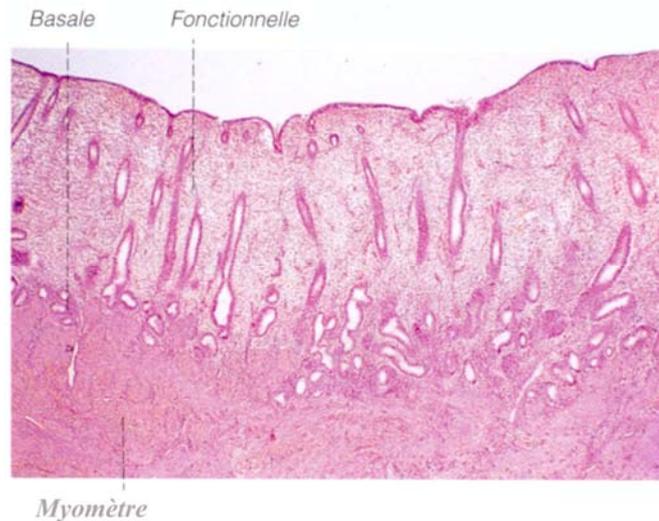


Figure 2 : Utérus au cours de la phase proliférative (5).

## B. Le cycle féminin

### 1 - Le cycle menstruel

Le cycle menstruel comprend les modifications cycliques endocriniennes et génitales, dont la finalité est la libération par l'ovaire d'un ovule et la transformation de l'utérus pour le rendre apte à la nidation (1). Il dure de 20 à 40 jours (en moyenne 28 jours), et est sous contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire (6). Par convention, le premier jour du cycle correspond au premier jour des règles (7). Les cycles menstruels apparaissent lors de la puberté, entre 10 et 15 ans, à 12 ans et demi en moyenne. Ils s'interrompent en cas de grossesse et perdurent jusqu'à la ménopause (4).

### 2 - Le cycle ovarien

Ce cycle, d'une durée de 28 jours, comprend deux phases d'à peu près égale durée : la phase folliculaire et la phase lutéale.

- La phase folliculaire est caractérisée par l'évolution d'un follicule, qui passe par différents stades : follicule primordial, follicule primaire, follicule secondaire, follicule tertiaire (préantral puis cavitaire), follicule mûr ou follicule de De Graaf. Cette phase se termine par l'ovulation (2) (Figure 3).

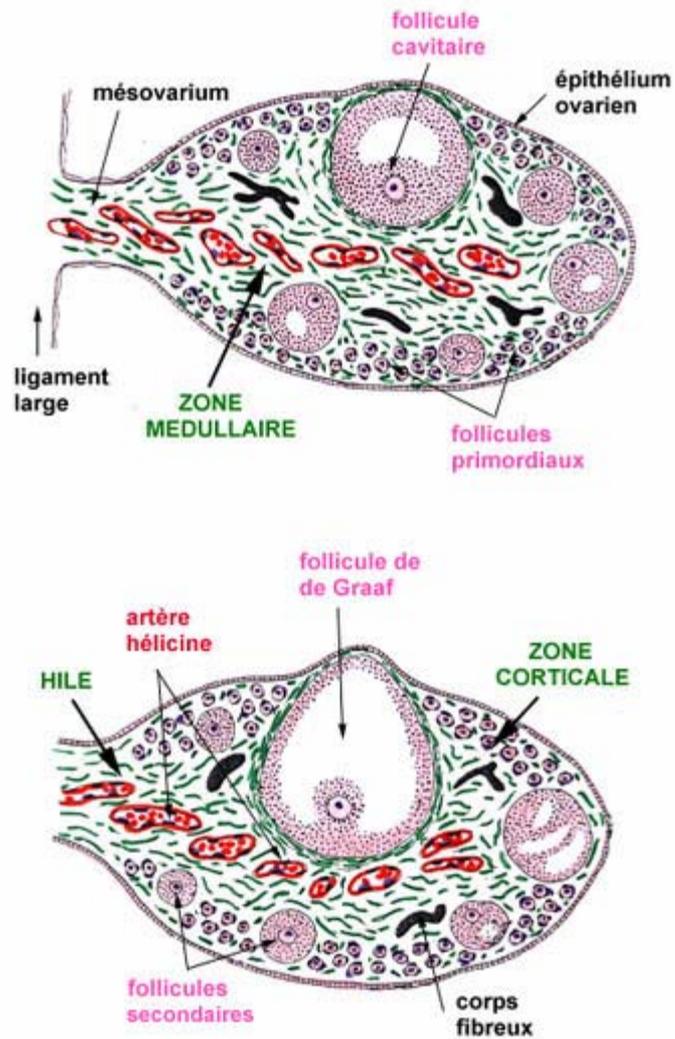


Figure 3 : Evolution des follicules au cours de la phase folliculaire (2).

- La phase lutéale est caractérisée par l'évolution du corps jaune qui se forme, s'accroît, puis décroît et s'atrophie en l'absence de grossesse (8) (Figure 4).

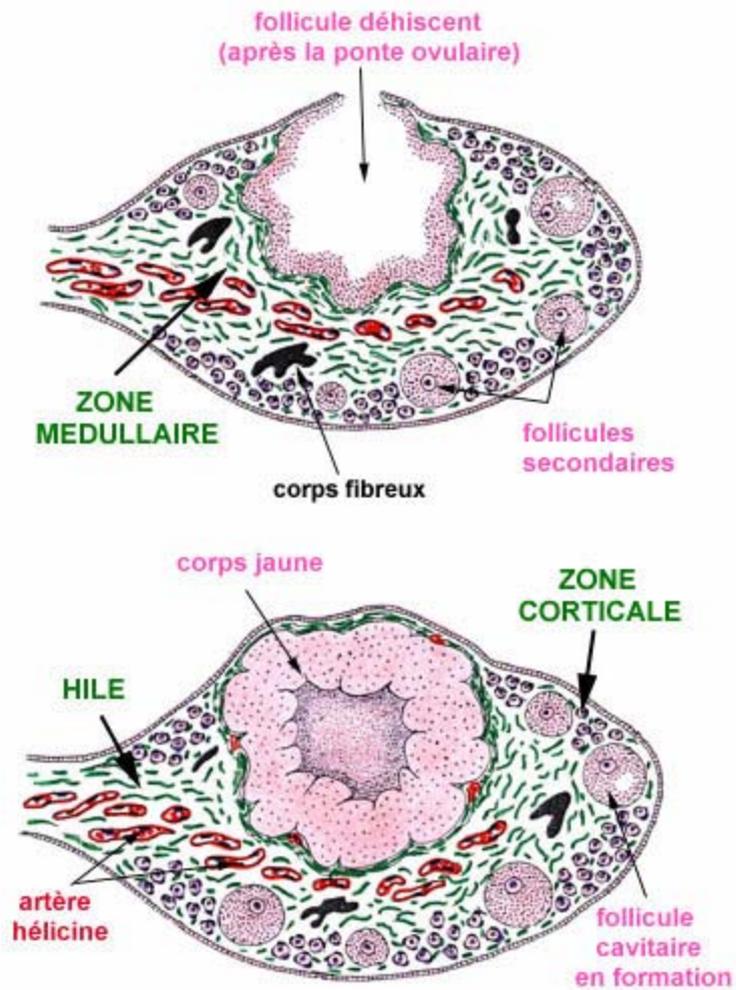


Figure 4 : Evolution du corps jaune au cours de la phase lutéale (2).

### 3 - Le cycle utérin

Les modifications de l'endomètre sont réglées et coordonnées par le taux d'œstrogènes et de progestérone libérés pendant le cycle ovarien.

■ Du premier au cinquième jour environ se produisent les menstruations, c'est-à-dire la desquamation de l'endomètre. L'épaisse couche fonctionnelle de l'endomètre se détache de la paroi utérine. Ce phénomène cyclique est lié à la dégénérescence cyclique des artères qui irriguent cette couche (4).

■ Du sixième au quatorzième jour, l'endomètre se reconstitue : c'est la phase proliférative. Sous l'influence des taux accrus d'œstrogènes, sécrétés par les follicules ovariens en croissance, l'endomètre est réparé à partir de la couche basale. La couche fonctionnelle s'épaissit, les glandes tubulaires se forment. La muqueuse redevient épaisse et bien vascularisée. Enfin se produit l'ovulation, qui marque la fin de la phase proliférative (4).

■ La phase sécrétoire succède à la phase proliférative. L'augmentation des taux sériques de progestérone sécrétée par le corps jaune agit sur l'endomètre sensibilisé par les œstrogènes. Les glandes grossissent et sécrètent du glycogène dans la cavité utérine (Figure 5). En l'absence de fécondation, le corps jaune dégénère à la fin de la phase sécrétoire, quand le taux sanguin de LH diminue. La chute du taux de progestérone prive alors l'endomètre de son soutien hormonal, et les artères de la couche fonctionnelle deviennent tortueuses. Les cellules de l'endomètre privées de nutriments commencent à mourir : les menstruations apparaissent, et un nouveau cycle commence (4).

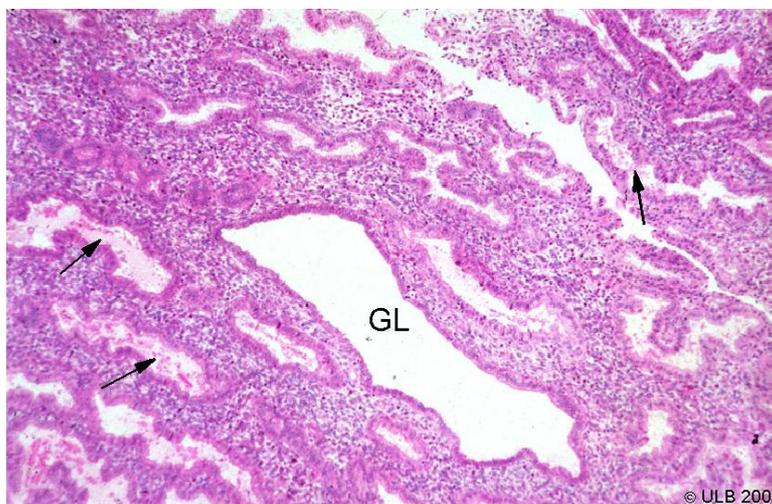


Figure 5 : Endomètre au cours de la phase sécrétoire (9).

### C. Régulation hormonale du cycle

La régulation du cycle menstruel est sous la dépendance de trois régions:

■ L'hypothalamus, qui libère la gonadolibérine : LHRH ou GnRH de façon pulsatile.

- L'hypophyse, qui assure le fonctionnement ovarien en produisant des polypeptides : les gonadotrophines, la FSH (hormone folliculo-stimulante) et la LH (hormone lutéinisante).
- Les ovaires qui agissent en sécrétant des œstrogènes et la progestérone (Figure 6).

La coordination est principalement assurée par un système de rétrocontrôle dont l'élément principal est l'œstradiol (4).

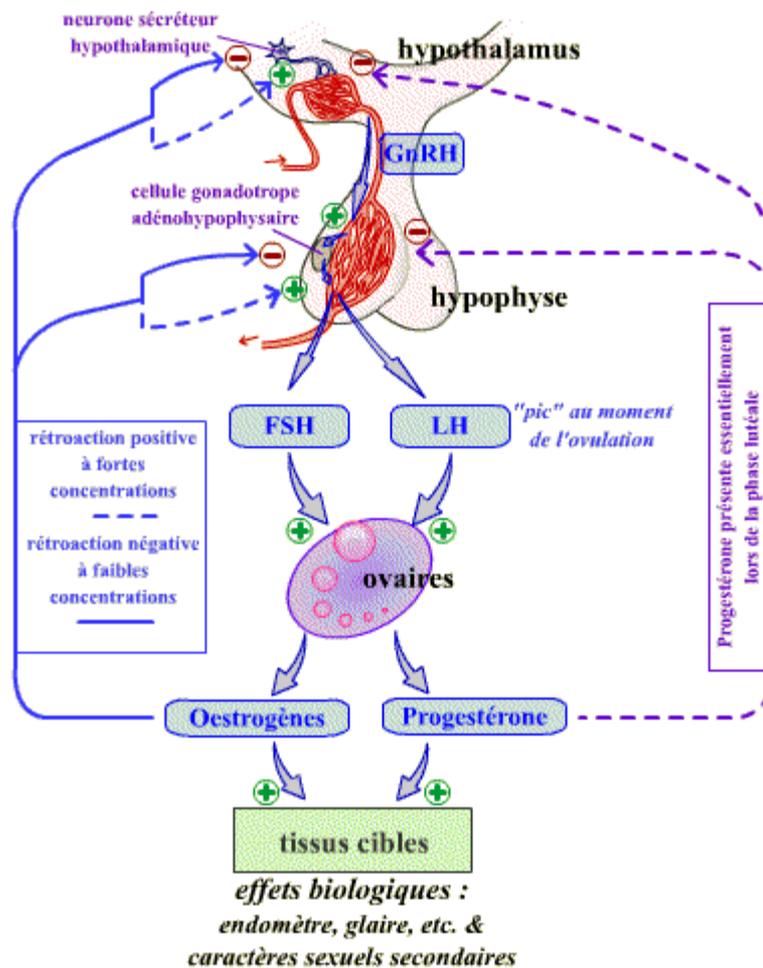


Figure 6 : Relations hormonales entre les organes de l'axe gonadotrope de la femme (10).

## 1 - L'hypothalamus

L'hypothalamus synthétise la GnRH. C'est un décapeptide, qui parvient à l'hypophyse par la voie sanguine du système porte hypothalamo-hypophysaire. La GnRH stimule la libération de LH et de FSH par l'hypophyse (4). La sécrétion de GnRH est pulsatile : on observe un pic d'une durée d'une minute toutes les 60 à 90 minutes en phase folliculaire, toutes les 3-4h en phase lutéale. Un rythme de sécrétion beaucoup plus rapide ou une libération continue réduisent la sécrétion de LH et FSH (11) (12).

On observe 2 centres sécréteurs :

- le centre tonique, qui génère des pulses de basse fréquence. La LH qui résulte de ces pulses est rapidement dégradée.
- Le centre phasique génère des pulses haute fréquence : c'est ce centre qui intervient lors de l'ovulation et déclenche le pic de LH.

La FSH suit moins les pulsations de sécrétion de la GnRH : elle a une demi-vie plus longue que la LH (11).

La sécrétion de GnRH est modulée par diverses rétroactions faisant intervenir l'hypophyse, l'hypothalamus et surtout l'œstradiol (4).

## 2 - L'hypophyse

L'hypophyse sécrète deux hormones : la LH et la FSH (4).

- La FSH assure la croissance du follicule en présence d'une petite quantité de LH (13).
- La LH provoque la ponte ovulaire en présence d'un peu de FSH. Elle est responsable du maintien du corps jaune (13).

La sécrétion de ces hormones est régulée par la sécrétion de GnRH et par les taux de progestérone et d'œstrogènes (4).

## 3 - Les ovaires

Les ovaires synthétisent les œstrogènes et la progestérone (12).

- Les œstrogènes sont synthétisés par l'ovaire (cellules de la granulosa et de la thèque), les corticosurrénales et le placenta. L'œstradiol (Figure 7) est l'œstrogène le plus actif

biologiquement ; l'oestrone et l'oestriol sont moins actifs. Durant le cycle menstruel, les œstrogènes stimulent la maturation du follicule. Au niveau de l'utérus, ils stimulent la prolifération de la muqueuse utérine et augmentent les contractions du muscle utérin. Les œstrogènes modifient également la consistance de la glaire afin de favoriser la migration des spermatozoïdes et leur survie en période d'ovulation (12).

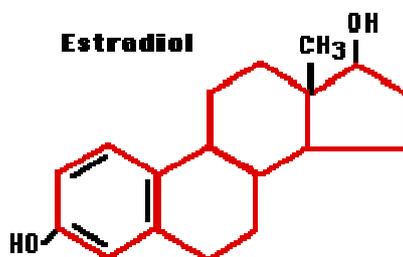


Figure 7 : Formule chimique de l'œstradiol (14).

■ La progestérone (Figure 8) est synthétisée par le corps jaune, le follicule, le placenta, la corticosurrénale. Son rôle principal est de préparer le tractus génital de la femme à l'implantation et au développement de l'œuf fécondé, et au maintien de la grossesse. La progestérone stimule la croissance du myomètre après sensibilisation par les œstrogènes. Elle est responsable de la transformation de l'endomètre prolifératif en endomètre sécrétoire. La progestérone réduit également l'activité du myomètre. Au niveau du col, elle rétrécit l'orifice utérin (12).

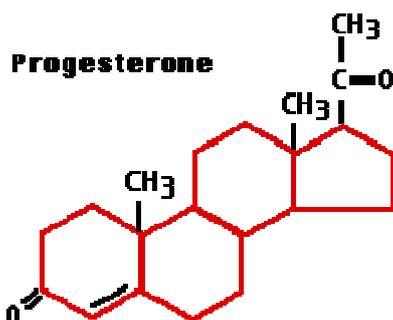


Figure 8 : Formule chimique de la progestérone (14).

#### 4 - Interactions au cours du cycle

Dès la fin de la phase lutéale, le taux de FSH augmente, déclenchant au tout début de la phase folliculaire la prolifération de la granulosa dans une vingtaine de follicules. Elle stimule également les cellules granuleuses à produire de l'aromatase. Cette enzyme induit la formation d'œstrogènes à partir des androgènes qui sont synthétisés au niveau de la thèque, puis transférés dans les cellules de la granulosa. La sécrétion de LH est relativement faible, mais elle induit l'activation d'enzymes intervenant dans la synthèse des androgènes (Figure 9). A partir du milieu de la phase folliculaire, les œstrogènes du follicule induisent la densification de ses propres récepteurs à FSH. Il en résulte que le follicule le plus riche en œstrogènes atteindra la plus forte sensibilité à la FSH, grâce à quoi il sera sélectionné comme follicule dominant vers le 6<sup>e</sup> jour (12).

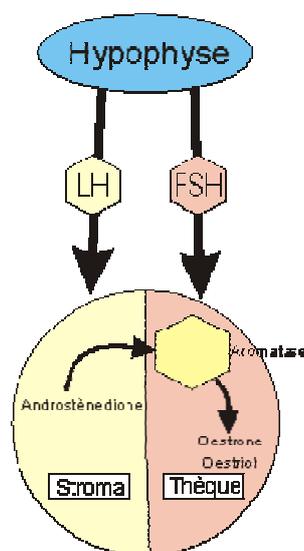


Figure 9 : Rôle de l'aromatase ovarienne (15).

En fin de phase folliculaire, la sécrétion de LH et FSH augmente régulièrement. Puis la sécrétion d'œstrogènes par le follicule en croissance augmente fortement. Et alors que la sécrétion des gonadotrophines restait basse en présence d'une faible concentration d'œstrogènes, une forte concentration a l'effet inverse et stimule la sécrétion de gonadotrophines via l'activation du centre phasique de l'hypothalamus : phénomène de rétroaction positive. On observe un pic de FSH et de LH, aux environs du 14<sup>e</sup> jour. Environ 10 heures après le pic de LH, le follicule se rompt et l'ovocyte est libéré : c'est l'ovulation (16).

Lors de la phase lutéale, la LH, la FSH et les œstrogènes induisent la transformation du follicule en corps jaune, qui dès lors, synthétise de la progestérone en quantité croissante.

Les œstrogènes et la progestérone inhibent la sécrétion de la FSH et de la LH, via l'inhibition de la synthèse de GnRH. Cette rétroaction négative entraîne une forte diminution des concentrations plasmatiques d'œstrogènes et de progestérone en fin de cycle, vers le 26<sup>e</sup> jour. Cela provoque le saignement menstruel. Peu avant, la sécrétion de FSH recommence à augmenter (Figure 10) (12).

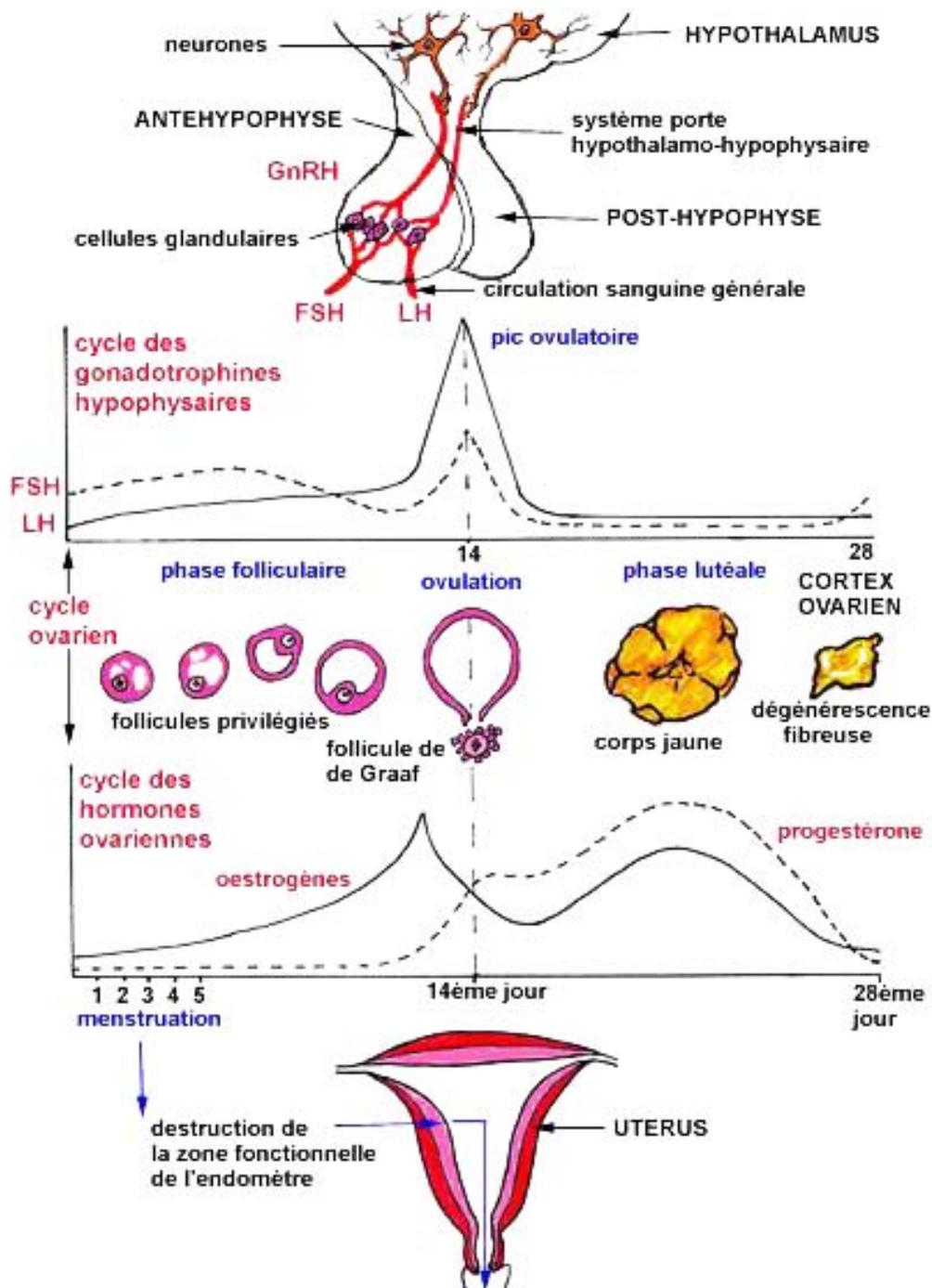


Figure 10 : Représentation schématique d'un cycle sexuel (2).

La femme va connaître au cours de sa vie les grands bouleversements hormonaux que sont la puberté, la grossesse, la ménopause. Ces événements peuvent avoir un retentissement

important sur le développement ou la régression de certaines maladies du tractus génital féminin, dont l'endométriose.

## **2 - Physiopathologie de l'endométriose**

### **A - Définition de l'endométriose**

L'endométriose est définie par la présence hors de la cavité utérine, de tissu histologiquement et fonctionnellement proche de l'endomètre, c'est-à-dire comportant des glandes endométriales et du stroma (17).

La définition de l'endométriose est donc essentiellement histologique (18).

Ce tissu ectopique est soumis aux variations hormonales, des taux d'œstrogènes et de progestérone en particulier, qui entraînent les phénomènes de croissance et d'hémorragie de privation.

On distingue deux formes cliniques : l'endométriose externe et l'endométriose interne, ou adénomyose. L'endométriose externe correspond à la présence de tissu endométrial en dehors de l'utérus, tandis que l'adénomyose se définit par la présence de tissu endométrial dans le myomètre (19). Cette forme ne sera pas étudiée ici, constituant une entité tout à fait différente de l'endométriose externe.

L'endométriose externe revêt quant à elle des formes très variables. On peut retrouver uniquement une endométriose " opportuniste ", quasi physiologique, asymptomatique, avec des lésions peu importantes et ne nécessitant aucun traitement (17).

On définit également une endométriose " maladie " symptomatique, souvent étendue et récidivante (20).

On peut par ailleurs distinguer différentes localisations qui définissent différents types d'endométriose : de ce fait certains auteurs parlent non pas de l'endométriose mais « des endométrioses » (20).

### **B - Histogénèse**

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer le développement de l'endométriose ; aucune ne fait l'unanimité actuellement.

## 1 - Théorie de l'implantation

Au moment des menstruations, le tissu endométrial refluerait à travers les trompes de Fallope dans la cavité abdominale où il pourrait s'implanter (21). Cela a été démontré chez l'animal. Chez les humains, cette théorie est soutenue par le fait que l'endométriose est couramment retrouvée chez des jeunes filles ayant des anomalies obstructives du tractus génital et chez des femmes ayant une sténose cervicale (22).

Cependant, on retrouve un reflux menstruel chez la plupart des femmes.

L'incidence élevée de reflux menstruel, une réponse immunitaire altérée, une capacité réduite à nettoyer le sang menstruel et un environnement péritonéal favorable pourraient promouvoir l'implantation et la croissance de cellules endométriales dans la cavité péritonéale (23).

L'absence de récurrence après ablation de l'endomètre est en faveur d'un rôle majeur de l'endomètre eutopique dans la genèse de l'endométriose (24).

## 2 - Théorie de métaplasie coelomique

Le tissu mésothélial tapissant l'ovaire et le péritoine pelvien contient des cellules capables de se différencier en cellules endométriales ce qui expliquerait les localisations de lésions endométriosiques là où l'on trouve du mésothélium : ovaire, péritoine, mais aussi plèvre (21).

Cependant, différents éléments permettent d'émettre une réserve quant à la réalité de cette théorie. En effet, dans ce cas, l'endométriose devrait être possible chez les femmes ayant une absence congénitale d'utérus, ce qui n'a pas été rapporté (25). De plus, l'incidence de la plupart des processus métaplasiques augmente avec l'âge, alors que les cas d'endométriose sont rares après la ménopause (26).

## 3 - Théorie d'induction

C'est une extension de la théorie de métaplasie coelomique. Cette théorie a pour hypothèse qu'une ou plusieurs substances endogènes, biochimiques, immunologiques pourrait induire la différenciation en cellules endométriales à partir de cellules indifférenciées (25).

#### 4 - Théorie des résidus embryonnaires

Selon cette théorie, l'endomètre ectopique se développe *in situ* à partir de tissus locaux, incluant l'épithélium de l'ovaire et les résidus müllériens (27).

Le fait que l'endométriose apparaisse surtout lorsque l'endomètre est présent, et que les hommes soient épargnés par la maladie, affaiblit cette théorie (27).

#### 5 - Théorie des métaplasies vasculaires et lymphatiques

L'endométriose pourrait résulter d'une dissémination hématogène et lymphatique de cellules endométriosiques (26). Ceci serait possible anatomiquement puisqu'il a été montré un vaste réseau lymphatique entre l'utérus, les ovaires, les trompes, les nodules lymphatiques vaginaux, les reins et l'ombilic. Ceci expliquerait les lésions endométriosiques éloignées de la cavité péritonéale comme l'endométriose pleurale ou du parenchyme pulmonaire et les rares cas d'endométriose du biceps, du nerf périphérique, du cerveau (21).

#### 6 - Théorie composite

Elle combine les différentes théories d'implantations.

Selon cette théorie composite, l'histogénie de l'endométriose serait différente suivant la localisation et le type d'implants endométriosiques.

Par exemple, la théorie de l'implantation pourrait expliquer l'endométriose péritonéale et l'endométriose ovarienne pourrait résulter de métaplasie coelomique.

L'endométriose recto-vaginale pourrait être expliquée par la métaplasie de résidus müllériens présents à cet endroit (21).

## C - Facteurs influençant le développement de l'endométriose

### 1 - Facteurs œstrogéniques

Le développement et la croissance des lésions endométriosiques sont des phénomènes œstrogéno-dépendants (28).

Les mécanismes par lesquels les œstrogènes stimulent la prolifération du tissu endométriosique ne sont pas parfaitement connus (20).

Cependant, dans plusieurs lignées cellulaires humaines, les concentrations élevées de prostaglandines et d'œstrogènes sont associées à la prolifération, la migration, l'angiogénèse et la résistance à l'apoptose (29).

Deux anomalies dans le métabolisme des œstrogènes peuvent expliquer l'hyperœstrogénie locale :

■ L'augmentation de la synthèse des œstrogènes, via l'augmentation de sécrétion de l'aromatase. Cette enzyme joue un rôle dans la conversion des androgènes à 19 carbones en œstrogènes dans l'ovaire, la peau et le tissu adipeux (30). L'activité de l'aromatase entraîne la synthèse locale d'oestrone à partir de l'androstènedione ; l'oestrone est ensuite converti en œstradiol par la 17 bêta hydroxy stéroid déshydrogénase de type 1 (31) (Figure 11).

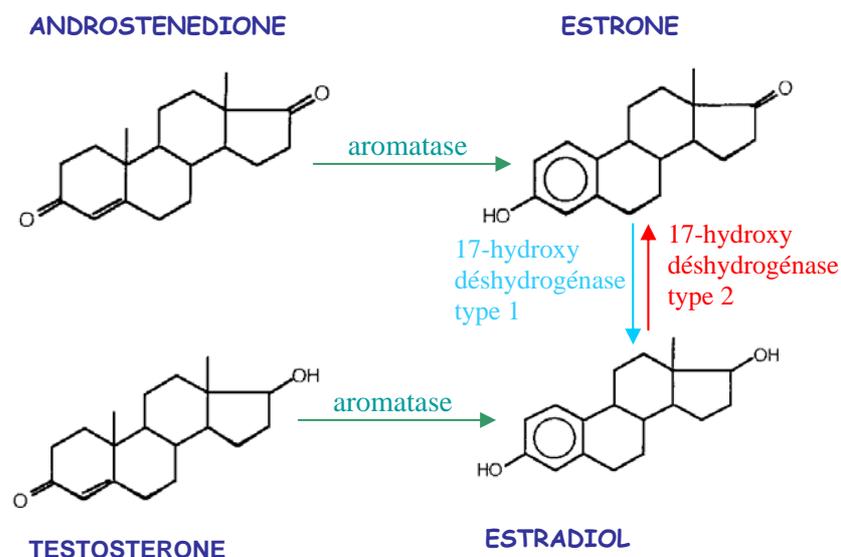


Figure 11 : Synthèse des œstrogènes (d'après 32).

L'œstradiol stimule la production de prostaglandine E2 (pro-inflammatoire), par augmentation de l'activité de la cyclo-oxygénase de type 2 (COX 2) (29) (Figure 12).

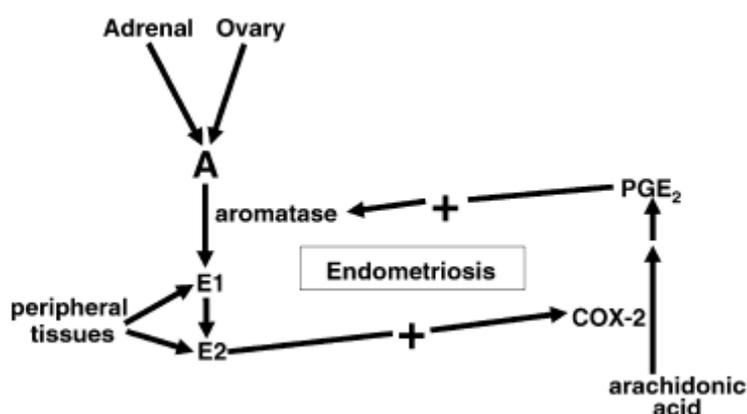


Figure 12 : Origine des œstrogènes dans les lésions endométriosiques (33).

■ Une inactivation plus faible de l'œstradiol synthétisé. On retrouve un déficit d'expression en 17 bêta hydroxy-stéroïd-déshydrogénase de type 2, qui convertit l'œstradiol en oestrone, moins actif (28). L'œstradiol synthétisé va alors s'accumuler.

## 2 - Facteurs immunologiques

Des phénomènes immunologiques généraux et locaux interviennent également parmi les facteurs modifiant les possibilités de croissance du tissu endométriosique. Il a ainsi été démontré que l'implantation des cellules endométriosiques était facilitée par la déficience des mécanismes de défense immunologique (20).

On a retrouvé des anomalies de l'immunité cellulaire et humorale, des anomalies des macrophages (plus nombreux mais à pouvoir cytotoxique diminué), et des anomalies des cellules "natural killer" (NK) (34).

### 3 - Facteurs vasculaires

Les facteurs angiogéniques conditionnent la vascularisation des tissus et jouent donc aussi un rôle important dans la capacité du tissu endométriosique à progresser.

Le liquide péritonéal des femmes atteintes d'endométriose a une activité angiogénique augmentée par rapport au liquide péritonéale provenant de femmes indemnes (35).

Le principal facteur angiogénique retrouvé dans le liquide péritonéal au cours de l'endométriose est le VEGF (17).

Les lésions endométriosiques les plus actives et probablement les plus aptes à progresser sont les plus vascularisées (20).

### 4 - Facteurs de croissance

Ils peuvent être produits par le tissu endométriosique, ou provenir de différentes sources, mais principalement des macrophages activés du liquide péritonéal (36). Ils sont nombreux ; on peut citer parmi eux : l'EGF (Epidermal growth factor), les TGF alpha et bêta (Transforming growth factors), les FGF alpha et bêta (Fibroblast growth factors) et les MDGF (Macrophages derivated growth factors).

## **D - Aspect des lésions endométriosiques**

### 1 - Lésions typiques

#### **a. Implants endométriosiques**

Les nodules simples ou implants endométriosiques sont de petites lésions qui se greffent sur le péritoine, les ovaires ou la trompe. Ils se présentent sous la forme de petites lésions variablement noirâtres, rouges ou blanches selon leur degré d'évolution et selon la réaction scléreuse qu'ils ont entraînée (Figure 13). Leur extension est très variable allant de rares lésions millimétriques à un véritable tapis de lésions (37).

L'endométriose pelvienne profonde est définie comme une lésion endométriosique pénétrant dans l'espace rétropéritonéal et/ou dans la paroi des organes pelviens à une profondeur d'au moins 5 mm (38).

#### **b. Kystes**

Les kystes sont retrouvés plus fréquemment au niveau ovarien, rarement au niveau du péritoine (20). Ces kystes sont dus à l'inclusion progressive d'un nodule situé initialement à la surface de l'ovaire. Les périodes cycliques d'inflammation finissent par entraîner une fibrose rétractile autour de ce nodule, qui invagine celui-ci dans le parenchyme ovarien. Une fois enchâssé dans l'ovaire, ce nodule continue ses phénomènes de maturation et de desquamation cycliques ; il constitue ainsi progressivement un liquide constitué de sang et de débris cellulaires caractéristique des endométriomes. Par ailleurs ce kyste entraîne des réactions d'inflammation et de fibrose sévères. A terme, il n'existe plus de plan de clivage naturel entre le kyste et l'ovaire (39).

Les kystes peuvent avoir les mêmes couleurs que les implants selon leur ancienneté, allant du rouge (hémorragique), au brun. Leur taille est variable : superficiels ils dépassent rarement un à deux centimètres, profonds ils peuvent dépasser dix centimètres (20).

### c. Adhérences

On désigne par adhérences les accolements anormaux entre deux organes. Par exemple, la trompe gauche et le sigmoïde sont naturellement en contact mais sans être collés l'un à l'autre. L'endométriose peut induire des adhérences sous les ovaires, entre les ovaires, l'utérus, les trompes, l'intestin... Ces adhérences peuvent perturber la fonction des trompes (37).

Elles sont souvent rencontrées au contact des différentes lésions, représentant soit une réaction de défense pour limiter l'extension du processus, soit des lésions authentiquement endométriosiques (20).

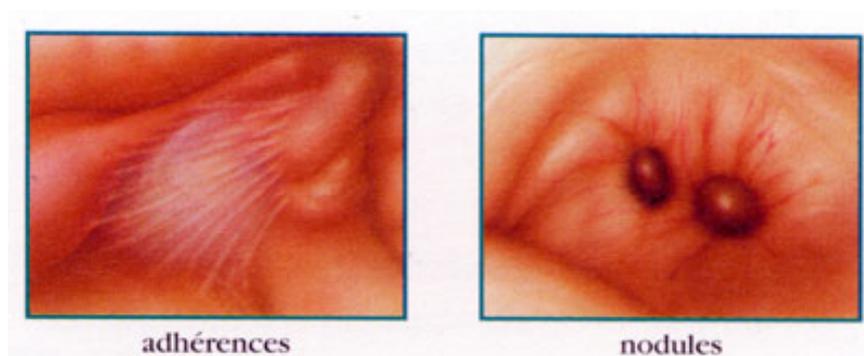


Figure 13 : Aspect des lésions endométriosiques (40).

## 2 - Autres lésions

En dehors des lésions typiques, on a identifié deux autres types de lésions : les lésions atypiques, ou non pigmentées, et les lésions microscopiques. Ces dernières constituent une entité controversée de l'endométriose. Elles ont été retrouvées chez des femmes présentant une stérilité inexplicée, mises en évidence par microscopie électronique à balayage au niveau du péritoine d'aspect macroscopique normal (17) (20).

## E - Localisations

Les localisations de l'endométriose génitale externe sont nombreuses (41) (Figure 14).

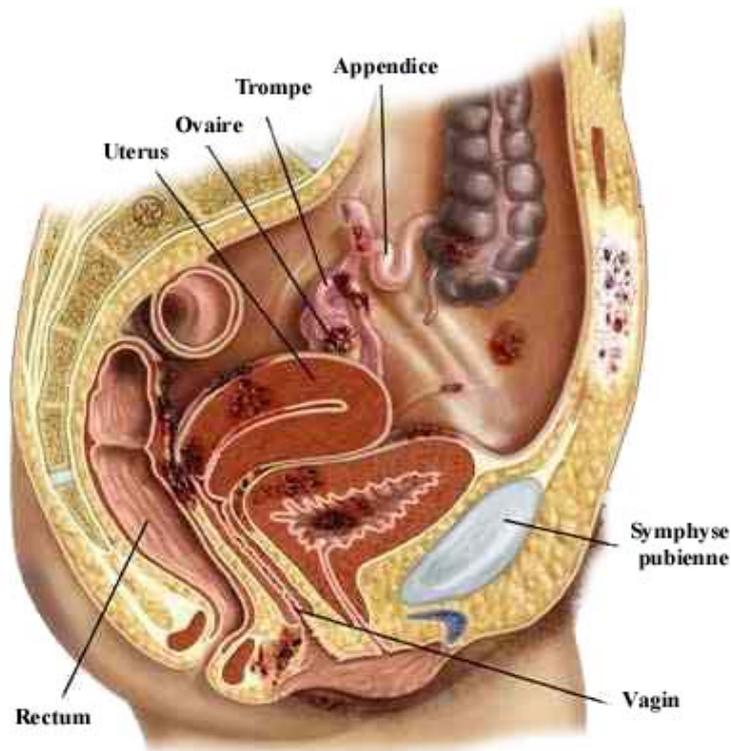


Figure 14 : Principales localisations de l'endométriose (d'après 42).

Les implants sont le plus souvent rencontrés au niveau des ovaires, du péritoine pelvien, des culs-de-sac antérieurs et postérieurs, des ligaments larges et des ligaments utéro-sacrés (voir tableau 1) (43). Les trompes peuvent également être touchées, plus rarement. On note une prédominance latérale à gauche des lésions, en ce qui concerne les trompes, les ligaments larges, les ligaments utéro-sacrés.

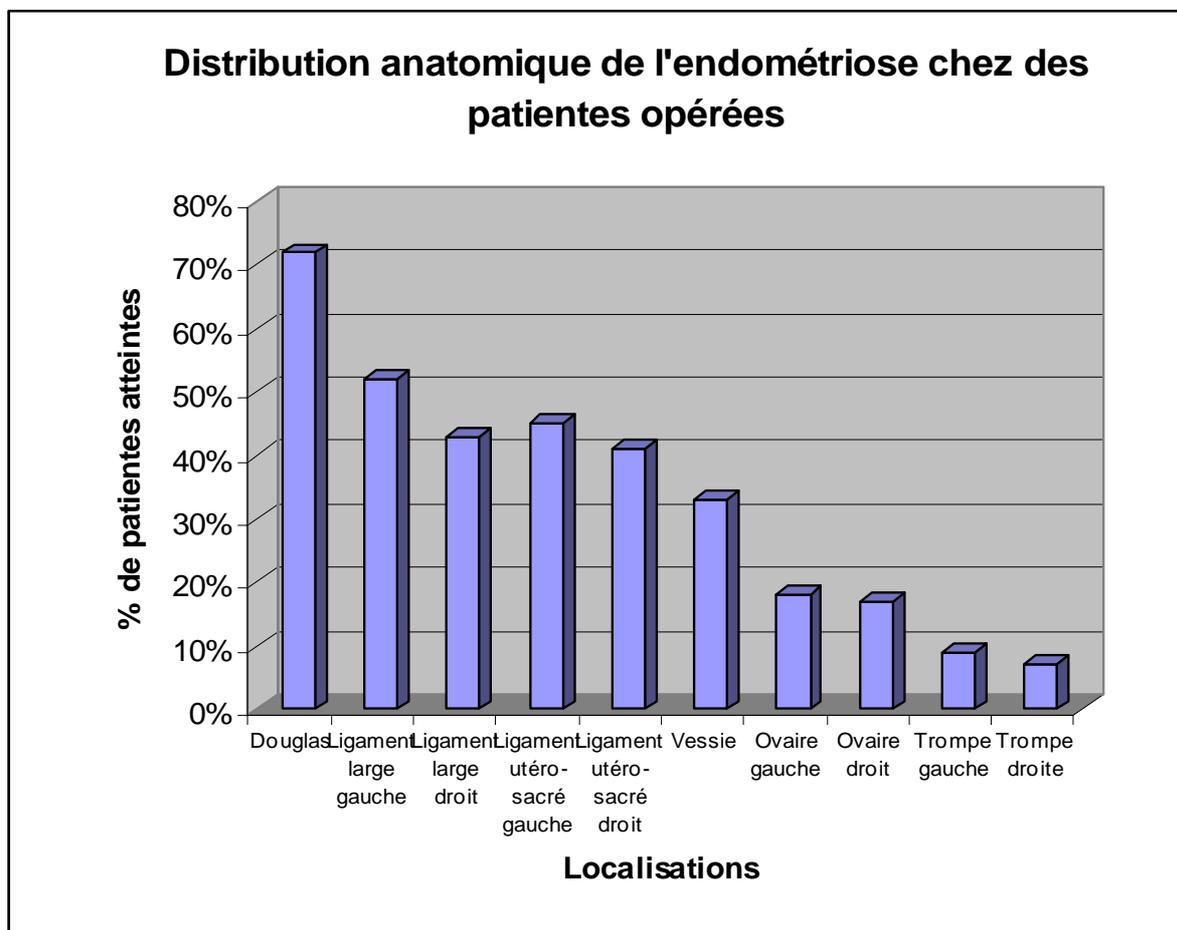
Le vagin et le col utérin peuvent être touchés ; les lésions du col sont en général secondaires à des traumatismes, à une électrocoagulation par exemple (20).

Au niveau de la vulve et du périnée les lésions endométriosiques se développent en général au niveau des cicatrices d'interventions chirurgicales locales, comme l'épisiotomie (20).

Les localisations digestives sont fréquentes ; elles représentent 1 à 2% des endométrioses, tous sites confondus (20).

Les localisations urinaires concernent principalement la vessie et les uretères, le rein est exceptionnellement touché (20).

Les autres localisations sont plus exceptionnelles, qu'il s'agisse des poumons ou de la plèvre, du revêtement cutané de la paroi abdominale, de l'appareil musculo-squelettique, ou du système nerveux central (20).



Total supérieur à 100% en raison de localisations multiples

Tableau 1 : Distribution anatomique de l'endométriose chez des patientes opérées (D'après 43).

## F - Classifications de l'endométriose

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

### 1 - Classification de l'AFS

La classification révisée de l'*American Fertility Society* (ou r AFS), est la classification de référence de l'endométriose (Voir tableau 2). On évalue le degré d'extension des lésions lors d'une coelioscopie. La classification est basée sur un système de points et de scores en fonction des sites lésionnels et de leur étendue. Son utilisation permet de distinguer quatre stades de gravité croissante (20).

Les principales critiques à son encontre sont la grande subjectivité de l'examen visuel, avec une grande variabilité inter et intra-observateur. Les scores sont fixés de façon arbitraire. Cette classification a une faible valeur pronostique (20). Elle a été conçue dans le seul but d'évaluer le retentissement de l'endométriose sur la fertilité ; il n'y a pas de relation entre le stade et la douleur ou le pronostic du traitement (41).

### 1 - Lésions péritonéales

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

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

### 2 - Lésions ovariennes

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

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

### 3 - Adhérences annexielles selon la circonférence

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

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

\* Si le pavillon de la trompe est complètement immobilisé (adhèrent sur toute la circonférence), compter 16

### 4 - Oblitération du Douglas

Partielle	4
-----------	---

<b>Totale</b>		<b>40</b>
<b>Calculer le score AFSR</b>		
<b>1 - Lésions péritonéales</b>		=
<b>2 - Lésions ovariennes</b>		=
<b>3 - Lésions annexielles</b>		=
<b>4 - Oblitération du Douglas</b>		=
<b>Stade de l'endométriose</b>	<b>degré de sévérité</b>	<b>Score AFS</b>
<b>Stade I</b>	endométriose minimale	1 - 5
<b>Stade II</b>	endométriose modérée	6 - 15
<b>Stade III</b>	endométriose moyenne	16 - 40
<b>Stade IV</b>	endométriose sévère	

Tableau 2 : Classification révisée de l'AFS (40).

## 2 - Classification FOATI

Cette classification a été créée par le groupe d'étude de l'endométriose. Il existe une version française peu différente. Elle prend en compte les résultats de toutes les explorations, en particulier les hystérogaphies, les échographes et les coelioscopies. Le nom FOATI reprend les initiales des différents points étudiés dans cette classification : F pour foyers péritonéaux, O pour lésion ovarienne, A pour adhérence, T pour lésion tubaire, I pour inflammation et CDS pour l'atteinte du cul-de-sac. L'histologie des lésions est exigée pour qu'il ne puisse y avoir de possibilité d'interprétation divergente des lésions. Un coefficient est ensuite attribué à chaque point étudié (Voir tableau 3) (17).

Cette formule simple traduit la topographie et la gravité de l'ensemble des lésions à un moment précis de la maladie. La classification FOATI est plus précise dans les stades I et II que la classification de l'AFS. Elle est la seule qui prend en compte l'inflammation. Cette classification possède une valeur pronostique prédictive sur la fertilité certaine pour les facteurs adhérentiels et tubaires. En revanche, la valeur pronostique n'est pas évidente pour les facteurs péritonéaux et ovariens (17).

<b>Classification FOATI – GEE</b>				
<b>Classification FOATI mise au point par le Groupe Européen de <u><a href="#">l'Endométriose</a></u></b>				
<b>Facteurs principaux</b>				
<b>Grades &gt;</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
• <b>F</b> foyer - péritoine	Sans lésion	< 1 cm	1 - 5 cm	> 5 cm ou profond

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

Tableau 3 : Classification FOATI du GEE (40).

### 3 - Epidémiologie

#### A - Prévalence

La prévalence réelle de l'endométriose est difficile à évaluer : en effet, le diagnostic nécessite une coelioscopie puis une biopsie des lésions. De plus, les formes de l'endométriose sont très variables, et la différence ténue, entre endométriose physiologique et endométriose maladie. Enfin, le diagnostic dépend également de l'expérience de la personne qui effectue la coelioscopie.

Cependant, on considère généralement que l'endométriose concerne entre 5 et 15 % des femmes en âge de procréer (20).

## **B - Facteurs de risques**

### 1 - Facteurs sociodémographiques

#### **a. L'âge**

L'endométriose est une maladie très dépendante de l'âge : aucun cas n'a été rapporté avant la survenue de la puberté (17).

L'endométriose apparaît ensuite dès l'adolescence. Ces endométrioses précoces sont liées en général soit à une pathologie obstructive du tractus génital, soit à un terrain favorisant (prédisposition familiale) (20).

Ensuite, il existe une corrélation entre l'âge et la prévalence de l'endométriose en période d'activité génitale, mais pas entre l'âge et la sévérité des lésions (Figure 15 : synthèse de 2 études, l'une avec 3020 femmes endométriosiques, et l'autre avec 4000) (44).

Par rapport à la tranche d'âge 25-29 ans, le risque relatif est de 2.1 dans la tranche 30-34 ans, 4.5 dans la tranche 35-39 ans, et 6.1 dans la tranche 40-44 ans (17).

L'endométriose régresse généralement après la ménopause, mais quelques cas d'endométriose ont été décrits : 3.7% sur un échantillon de 1000 femmes endométriosiques. Il s'agit le plus souvent de récurrences lors de traitement hormonal substitutif (THS) (17).

Certains cas surviennent en l'absence de THS. Ces cas sont fréquemment liés (70%) à une obésité : on peut évoquer alors un taux sérique d'œstrogènes supérieur lié à l'aromatation des androgènes dans le tissu adipeux (17).

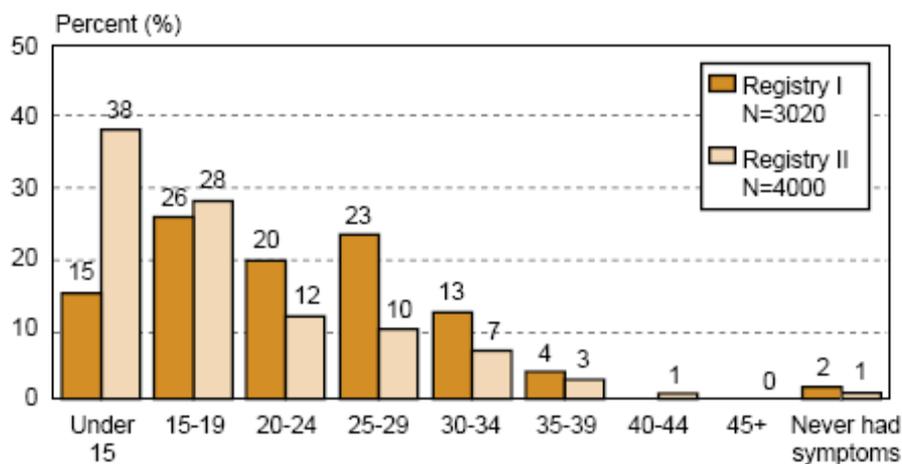


Figure 15 : Age des premiers symptômes pelviens (45).

### **b. L'origine ethnique**

Les données actuelles tendent à démontrer une prévalence plus élevée chez les femmes d'origine asiatique par rapport aux femmes d'origine caucasienne ou africaine. On retrouve une prévalence double chez les japonaises (19).

### **c. Le niveau socio-économique**

C'est un facteur controversé du fait de nombreux biais : âge tardif de la première grossesse, accès plus aisé aux structures de soins. Une étude récente retrouve un lien, après contrôle de l'âge de la première grossesse, de l'infertilité et du délai entre ménarche et la première grossesse, entre niveau d'éducation et endométriose. Cependant, cette étude ne s'affranchit pas du biais d'accessibilité au système de soins, et de l'intérêt porté à sa santé (47). Aujourd'hui, on admet qu'il n'existe pas de lien entre niveau socio-économique et endométriose (46).

## 2 - Pathologie gynécologique

### **a. Anomalies du tractus génital**

Les anomalies congénitales obstructives du tractus génital sont associées à des cas d'endométriose sévère chez des femmes jeunes ; elles constituent un facteur de risque incontestable de l'endométriose.

En cas d'utérus unicorne, la prévalence d'endométriose associée est également élevée (55%). D'autres anomalies : rétroversion utérine, malformations congénitales (sauf utérus unicorne), sont suspectées d'être des facteurs de risque d'endométriose mais aucune étude n'a prouvé cette relation (2).

### **b. Infection pelvienne**

Aucune différence significative n'a été démontrée entre la fréquence d'infection pelvienne chez les femmes avec ou sans endométriose (2).

### **c. Dysfonction ovarienne**

Certains auteurs soupçonnent un lien entre syndrome des ovaires polykystiques, ou anovulation et endométriose. Aucune étude n'a été réalisée permettant d'étayer ou non cette hypothèse (2).

### **d. Troubles menstruels**

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

On a recherché une association avec les cycles d'une durée inférieure à 27 jours, de flux menstruel abondant, de durée allongée des règles (supérieure à 8 jours), d'apparition des règles avant 12 ans (48) (49).

Les rapports pendant les menstruations ont également été suspectés d'être un facteur de risque (22).

Aujourd'hui on admet que seuls les cycles de moins de 28 jours sont associés à une fréquence accrue d'endométriose (19).

### 3 - Antécédents obstétricaux

On retrouve plus de cas d'endométriose parmi les nullipares (50).  
Chez les femmes ayant des enfants, la parité et la durée de l'allaitement sont associées à un risque inférieur (49).

### 4 - Facteurs comportementaux

#### **a. Contraception**

La durée totale d'utilisation de la pilule chez les patientes indemnes d'endométriose est significativement plus longue (17).

Le taux d'endométriose est plus faible chez les utilisatrices de pilule que chez celles qui ne l'ont jamais utilisée, tandis que les femmes qui l'ont arrêtée il y a plus de deux ans (2 à 4 ans) ont un risque supérieur (44).

Il n'existe pas de liens entre endométriose et contraception par diaphragme (17).

De nombreuses études révèlent des données contradictoires entre utilisation de dispositif intra utérin et endométriose. On considère généralement, et une étude récente vient de montrer que le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel a un effet protecteur ; il est parfois utilisé hors AMM (51). On a observé une diminution des douleurs et du volume des règles après trois mois, avec une persistance dans le temps de ces effets bénéfiques.

#### **b. Hygiène**

On n'observe pas de lien entre douches vaginales et endométriose (17).

#### **c. Exercice physique**

L'exercice physique intensif : plus de 7h par semaine, diminue le risque relatif d'un facteur 5.

Cet effet est lié à l'hypo-oestrogénie engendrée par l'exercice physique (17).

#### **d. Tabac**

Le tabac entraîne également une hypo-oestrogénie dans le sang. Deux études retrouvent un effet protecteur chez les grandes fumeuses (plus d'un paquet par jour), qui ont commencé à fumer avant 16 ans. Cependant, de nombreuses études plus récentes ne retrouvent aucun lien (17) (44).

#### **e. Alcool**

Une étude a retrouvé une association entre endométriose et alcool (2), mais les études plus récentes ne l'ont pas retrouvée (78).

#### **f. Consommation de caféine**

Une relation dose-effet entre consommation de café et endométriose a été mise en évidence. Elle est également controversée (78).

#### **g. Exposition aux dioxines**

L'environnement, par le biais des dioxines, semble pouvoir favoriser la survenue d'une endométriose, mais son rôle chez l'homme n'est pas encore prouvé (52) (23).

### **5 - Facteurs constitutionnels**

#### **a. Données morphologiques**

On a démontré que la taille des patientes atteintes d'endométriose était supérieure et leur poids inférieur par rapport aux femmes non atteintes. De fait, l'indice de masse corporelle (IMC=taille en centimètre sur poids au carré en kilo) était inférieur chez les femmes endométriosiques (53) (54).

On retrouve cette différence d'IMC en considérant uniquement les femmes d'IMC normal. (IMC compris entre 20 et 25 kg/m<sup>2</sup>) (53).

Par contre, on n'a pas observé de différence significative d'IMC entre les femmes avec une endométriose modérée (stade I et II de l'AFS révisée) et les femmes avec une endométriose sévère (stade III et IV de l'AFS) (53).

Une autre étude mesurant le rapport entre le tour de taille et la circonférence des hanches montre une différence à la limite de la significativité entre les femmes porteuses d'endométriose et celles qui sont indemnes, les femmes porteuses d'endométriose ayant une distribution des graisses plus périphérique (17).

En revanche, après la ménopause, l'endométriose concerne plus volontiers les femmes en surpoids (17).

### **b. Facteurs génétiques**

Les études comparant la concordance de l'atteinte chez des paires de jumelles monozygotes et dizygotes retrouvent une composante génétique à l'endométriose (55).

Le risque de développer une endométriose pour la sœur d'une femme atteinte est multiplié par 5.2 par rapport à la population générale, alors que la cousine d'une femme atteinte voit son risque augmenté de 50% (56) (57).

Le développement de l'endométriose implique très certainement plusieurs gènes et la régulation de leur expression ; ces mécanismes restent mal compris.

Les premières hypothèses concernant le polymorphisme des enzymes de détoxification de phase 1 et 2 (en particulier l'association avec les acétyleurs lents de la N-acétyl transférase) n'ont pas été confirmées (58).

### **c. Facteurs immunologiques**

On a retrouvé des anomalies de l'immunité cellulaire et humorale, des anomalies des macrophages (plus nombreux mais à pouvoir cytotoxique diminué), des anomalies des cellules NK (34).

On retrouve également une fréquence augmentée de pathologies auto-immunes : hypothyroïdie, lupus érythémateux disséminé, syndrome de Sjögren, arthrite rhumatoïde et sclérose en plaque chez la femme endométriosique. On retrouve un terrain atopique, avec une fréquence supérieure chez les femmes endométriosiques d'allergies, d'asthme et d'eczéma. (Figure 16 : fréquence de pathologies allergiques dans la population générale : n=270 millions, et parmi les femmes endométriosiques : n=4000)(46).

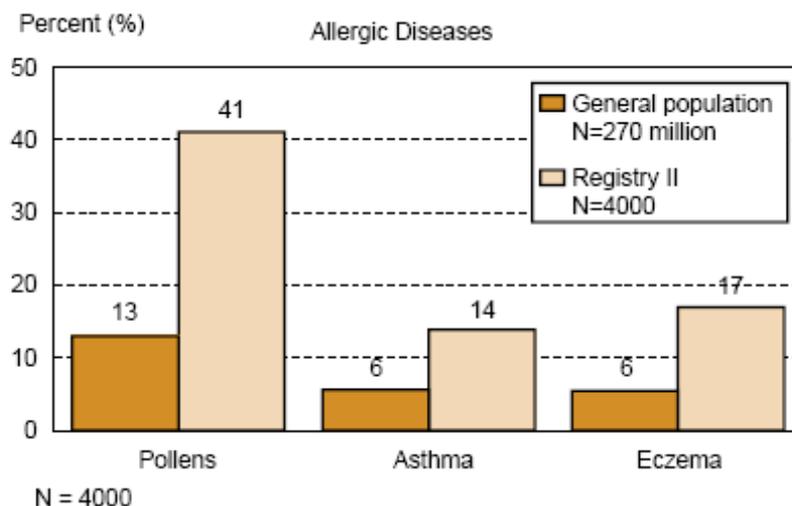


Figure 16 : Incidence de l'allergie au pollen, de l'asthme et de la dermatite atopique chez les patientes endométriosiques par rapport à la population générale (86).

#### **d. Facteurs pré et néo-natals**

On observe une augmentation de l'incidence de l'endométriose avec la diminution du poids de naissance.

Les femmes issues de grossesses multiples ont également un risque plus élevé, même après contrôle du poids de naissance.

L'exposition au distilbène est un facteur de risque retrouvé.

Par contre, on ne retrouve pas d'association entre naissance prématurée ou allaitement au sein et endométriose (59).

## 4 - Symptômes

Les symptômes cliniques de l'endométriose sont multiples et dépendent davantage de la localisation des lésions que de leur gravité. Leur caractéristique typique est la cyclicité. Il faut cependant rappeler que de 25 % à 50 % des lésions (en général les plus légères mais aussi parfois des kystes ovariens) sont parfaitement asymptomatiques et découvertes lors d'un examen clinique (masse annexielle), d'une échographie demandée pour une autre raison ou d'une coelioscopie pour bilan de stérilité ou stérilisation par exemple (20).

### A - La douleur

Les phénomènes douloureux dominent la symptomatologie avec les classiques "5D" : (Tableau 4 et figure 17).

- dysménorrhée,
- dyspareunie,
- douleur pelvienne chronique,
- défécation douloureuse,
- dysurie.

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

Tableau 4 : Symptômes associés à l'endométriose en fonction de leur fréquence (20).

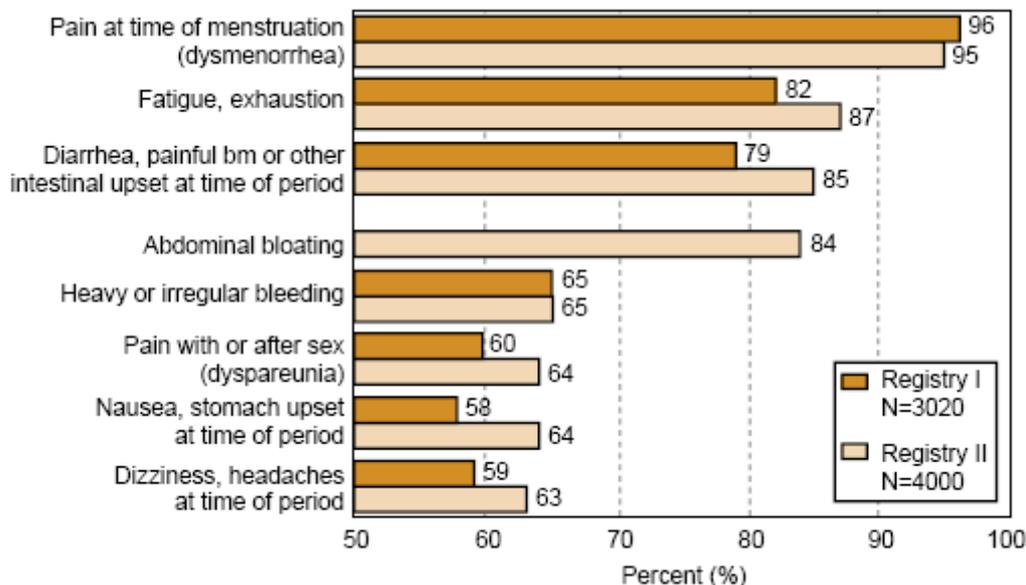


Figure 17 : Symptômes les plus couramment reportés dans l'endométriose (45).

Leurs caractéristiques principales et typiques sont : **la cyclicité**, la progressivité, le caractère provoqué, la rareté des formes aiguës (20).

La plupart des études ne retrouvent pas de lien entre la présence ou la sévérité de la douleur avec diverses méthodes pour classifier les stades d'endométriose. On ne retrouve pas de lien entre la superficie totale pelvienne d'endométriose, ou le volume total des endométriomes et la douleur. On retrouve toutefois un lien entre la présence et la sévérité des douleurs pelviennes chroniques avec la profondeur d'infiltration des implants (22).

### 1 - La dysménorrhée

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

Typiquement il s'agit d'une dysménorrhée secondaire survenant en général après 30 ans, d'installation tardive au deuxième jour des règles, s'aggravant progressivement au fil du temps (34).

La dysménorrhée constitue un facteur de risque pour l'endométriose, d'autant plus qu'elle est sévère. Cependant, du fait de sa fréquence dans la population générale, sa seule présence est très insuffisante pour évoquer l'existence d'une endométriose (20).

## 2 - La dyspareunie

Dyspareunie : coït difficile ou douloureux chez la femme.

Dans l'endométriose, la dyspareunie est profonde, secondaire, et s'aggrave en deuxième partie de cycle. Il est parfois observé une accentuation en phase périmenstruelle (20).

La dyspareunie est fortement corrélée à l'endométriose quel qu'en soit le stade (60)

## 3 - Les douleurs pelviennes chroniques

Elles sont rythmées et s'aggravent le plus souvent après l'ovulation ou au moment des règles (34). Ces douleurs peuvent toucher aussi bien le petit bassin que la cavité abdominale ou la région lombaire (17).

## 4 - La dyschésie

Dyschésie : défécation difficile ou douloureuse.

Elle peut s'accompagner d'autres signes digestifs. Elle est secondaire et on retrouve une recrudescence menstruelle (20).

## 5 - La dysurie

Dysurie : miction difficile ou douloureuse.

On observe une douleur à la miction et post-mictionnelle. D'autres signes urinaires peuvent être associés. Ces troubles sont très nettement liés à une endométriose pelvienne profonde touchant la vessie (61).

## 6 - Causes de la douleur

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer la survenue de douleurs dans un contexte d'endométriose.

En ce qui concerne les lésions d'endométriose profonde, l'intensité de la douleur est corrélée de façon significative à la profondeur de pénétration de ces lésions. L'intensité de la douleur est également corrélée à l'existence d'une fibrose qui comprime et engaine

les terminaisons nerveuses, à la taille des lésions rétropéritonéales, et à l'existence d'infiltrats inflammatoires périvasculaires et péri-nerveux autour des nodules profonds (62) (22).

Les implants péritonéaux sont responsables d'une réaction inflammatoire, avec libération de médiateurs chimiques (prostaglandines, histamine, kinines) qui participent à l'apparition d'une symptomatologie fonctionnelle douloureuse en cas d'endométriose superficielle. L'endométriose superficielle peut donc être à l'origine d'algies pelviennes qui seraient le plus souvent fonctionnelles à type de dysménorrhées (62) (22).

Les adhérences pelviennes sont responsables, lorsqu'elles touchent les ovaires et le cul-de-sac du Douglas, d'une rétroversion fixée, source de dysménorrhées et de dyspareunies. Lorsque ces adhérences concernent le colon et le sigmoïde, il peut exister des douleurs spasmodiques à type de coliques, de dyschésies ou bien des dyspareunies (62) (22).

La responsabilité des endométriomes ovariens dans la symptomatologie douloureuse est très controversée dans la littérature. Ce qui est certain, même si c'est une éventualité rare, c'est que la rupture d'un endométriome entraîne une symptomatologie douloureuse intense liée à la péritonite chimique secondaire à la rupture (62) (22).

## **B - L'infertilité**

### 1 - Epidémiologie

L'endométriose est fréquemment associée à une infertilité. Cette pathologie gynécologique est retrouvée chez 30% des couples infertiles, quelque soit le stade d'endométriose. La prévalence de l'endométriose chez les femmes ayant un problème de stérilité est environ 10 fois supérieure à celle la population générale (17).

Chez les femmes pour lesquelles le diagnostic a été posé, on retrouve 30 à 40 % d'infertilité (21).

### 2 - Lien entre endométriose et infertilité

Les lésions sévères entraînent habituellement des perturbations mécaniques qui altèrent le fonctionnement annexiel. La relation causale est claire en cas d'occlusion tubaire bilatérale ou d'adhérences marquées (20).

En dehors de ces cas, les mécanismes par lesquels l'endométriose altère la fertilité restent hypothétiques (63).

## **C - Les hémorragies**

Un saignement utérin anormal, particulièrement intermenstruel, peut se produire chez les femmes avec une endométriose. On n'observe pas de ménorragies, qui sont plutôt liées à la présence d'une adénomyose (22).

## **D - Autres symptômes**

### 1 - Les troubles digestifs

L'atteinte digestive concerne 5% des femmes avec une endométriose. On retrouve divers symptômes digestifs dans l'endométriose, liés en général à une atteinte digestive. Cette atteinte digestive touche préférentiellement le sigmoïde, l'appendice et le rectum (20). On peut citer par ordre de fréquence l'existence de diarrhée, de constipation, de rectorragie, de dyschésie, d'occlusion partielle cycliques. Exceptionnellement on recense des cas de météorisme abdominal et de syndrome occlusif (64).

### 2 - Les troubles urinaires

L'atteinte du tractus urinaire est plus rare. On peut retrouver une atteinte vésicale et/ou urétérale. Les symptômes retrouvés en cas d'atteinte vésicale sont une gêne sus-pubienne et des troubles mictionnels à type de brûlures ou de mictions impérieuses. On peut également retrouver une hématurie macroscopique (1). L'endométriose vésicale peut également rester longtemps asymptomatique.

L'atteinte urétérale est très grave. Les signes cliniques sont d'apparition tardive. On retrouve parfois des douleurs, une dysurie, une hématurie ayant un caractère cyclique. Cette atteinte se révèle assez fréquemment par un syndrome obstructif d'installation progressif entraînant une hydronéphrose avec destruction silencieuse du rein (38).

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

### 3 - Autres troubles

Pratiquement toutes les parties du corps peuvent être le site de lésions endométriosiques avec leurs symptômes spécifiques : il est classique de citer l'hémoptysie cataméniale de la localisation pulmonaire, la douleur péri-ombilicale liée à l'atteinte ombilicale, les maux de tête de la localisation cérébrale, la sciatalgie en cas de localisation au nerf sciatique... Ont été aussi rapportées des localisations ganglionnaires, spléniques, hépatiques, pancréatiques, inguinales, musculaires... avec leurs symptômes propres (20).

A part quelques cas classiques où le caractère cyclique est net, la nature endométriosique est souvent méconnue (20).

## **E - Evolution**

L'évolution naturelle reste imprévisible ; à côté des lésions aptes à progresser (par exemple les lésions profondes), on possède de plus en plus d'arguments qui suggèrent que les implants péritonéaux superficiels sont l'objet d'un " remodelage " permanent ; certains implants régressent spontanément, puis d'autres vont apparaître ultérieurement expliquant le caractère inéluctable des récidives dans ces cas ; au contraire, si les conditions favorables sont réunies, des implants vont croître et éventuellement progresser vers les lésions sévères (adhérences, endométriomes, lésions profondes...) représentant alors le véritable état de maladie "endométriosique" (65).

La grossesse et la ménopause améliorent les symptômes et les lésions (66).

## **F - Complications**

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

On observe chez les femmes endométriosiques un risque accru de cancer de l'ovaire (67).

Il existe également un risque faible de torsion de kyste ovarien et de grossesse extra-utérine (68).

## 5 - Diagnostic

15 à 30% des endométrioses sont latentes et asymptomatiques (20).

### A - L'interrogatoire

L'interrogatoire va rechercher deux caractéristiques sémiologiques essentielles :

- la variabilité de la symptomatologie fonctionnelle en fonction du cycle menstruel, avec une très nette recrudescence péri-menstruelle des symptômes ;
- l'efficacité sur la symptomatologie fonctionnelle douloureuse des traitements hormonaux bloquant le fonctionnement ovarien (38).

### B - L'examen clinique

Il est normal dans la grande majorité des cas d'endométriose externe. Il est utile de le réaliser pendant les règles, ce qui permet d'augmenter sa sensibilité (19).

Il doit comporter :

- Un examen au spéculum (examen du col, exploration des culs-de-sac vaginaux, en particulier postérieurs)
    - Qui peut être normal,
    - Qui peut montrer une lésion rétractile et/ou bleutée souvent rétro-cervicale,
    - Qui peut déceler une lésion inflammatoire sous la forme d'une zone érythémateuse d'aspect cartonné saignant au contact (19).
  - Un toucher vaginal qui recherche :
    - une rétroversion utérine fixée douloureuse (environ 40% des femmes endométriosiques),
    - une induration rétro-cervicale intéressant les ligaments utéro-sacrés, la face postérieure de l'isthme utérin, ou la cloison recto-vaginale (19).
    - un ou plusieurs nodules douloureux du cul de sac de Douglas,
    - un ovaire augmenté de volume et douloureux, éventuellement fixé.
- Dans tous les cas le signe caractéristique est la douleur (38).

- Un toucher rectal en cas de suspicion de lésions postérieures ou de troubles digestifs (19).

### **Diagnostic clinique de l'endométriose**

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

Dysménorrhée (présente dans 64% des cas d'endométriose profonde)

Douleurs pelviennes chroniques (présents dans 44 % des cas d'endométriose profonde)

Dyspareunie (présents dans 37 % des cas d'endométriose profonde)

Dysurie

Dyschésie avec ou sans rectorragie

Troubles du transit digestif

L'examen clinique peut être normal dans l'endométriose et ne permet pas d'éliminer le diagnostic (19).

## **C - L'imagerie**

### **1 - L'échographie**

L'échographie reste le premier examen à prescrire devant une suspicion d'endométriose étant donné son innocuité, sa bonne sensibilité, son coût faible et son accès facile. Cette échographie est à réaliser par voie sus-pubienne et surtout par voie endovaginale, de préférence en première partie de cycle (19).

La normalité de l'échographie n'exclue pas le diagnostic d'endométriose, d'autant que les lésions péritonéales sont en général ignorées par cet examen (19).

Le diagnostic échographique des endométriomes est en général facile, la découverte d'un kyste doit faire rechercher d'autres localisations, en particulier profondes (atteinte des ligaments utéro-sacrés, du vagin, de la cloison recto-vaginale) (19).

L'échographie présente également un intérêt dans l'évaluation de l'atteinte vésicale (69).

## 2 - La coelioscopie

La coelioscopie est l'examen clé pour poser le diagnostic d'endométriose. Cet examen a un rôle diagnostic, pronostic et thérapeutique (70). L'examen doit s'accompagner de la biopsie pour histologie des lésions suspectes (18). On retrouve à l'histologie un épithélium endométrial et un stroma endométrial (17).

Cet examen permet d'apprécier le degré de gravité de la maladie. Il permet également de révéler une endométriose non suspectée en cas d'algies pelviennes ou de stérilité.

La coelioscopie permet d'observer les implants péritonéaux sous forme de petits grains enchâssés, bleutés ou noirs, plus ou moins nombreux et groupés, parfois entourés de sang brun, siégeant sur les trompes, les ovaires, les ligaments utéro-sacrés et le cul-de-sac du Douglas. Elle permet également de repérer les endométriomes, contenant un liquide "chocolat" épais. Il est cependant parfois difficile d'affirmer la nature endométriosique de ces kystes, les kystes lutéaux pouvant également contenir un liquide chocolat (Environ un tiers des kystes contenant un liquide chocolat sont des kystes lutéaux) (71).

On peut également observer des adhérences péri-lésionnelles.

## 3 - L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM est un examen de seconde intention, après avis de spécialistes, pour étayer le diagnostic et définir les stratégies thérapeutiques (19).

L'IRM n'apporte rien par rapport à l'échographie dans le diagnostic et la caractérisation des endométriomes. Elle présente un intérêt pour dépister les éventuelles autres lésions d'endométriose profonde associées. Elle permet une bonne exploration de l'envahissement des ligaments utéro-sacrés, alors que cette localisation fréquente est difficilement ou non visible à l'échographie (69).

L'IRM peut également être utile en cas d'endométriose de la cloison recto-vaginale, bien que l'exploration de la cloison recto-vaginale ne soit pas toujours aisée en IRM. On peut parfois déterminer l'existence d'un envahissement de la musculature rectale.

L'IRM peut être utilisée pour diagnostiquer une atteinte vésicale.

Certains auteurs estiment qu'il faut absolument faire un bilan IRM pré-opératoire en cas de suspicion d'endométriose profonde (69).

Cependant, par rapport à la coelioscopie, l'IRM a une valeur diagnostique limitée (72).

#### 4 - L'hystérosalpingographie (HSG)

L'hystérosalpingographie n'est pas une investigation à réaliser pour le diagnostic d'endométriose. Toutefois, c'est un examen qui est souvent disponible car réalisé dans le cadre des bilans d'infertilité. En ce qui concerne l'endométriose externe, les données fournies par l'hystérosalpingographie sont pauvres et elle ne peut être évoquée qu'à des stades avancés (73).

On peut classiquement retrouver :

- Une image en parasol ou en champignon de l'utérus, qui traduit une rétroversion utérine fixée par des adhérences (73).
- Une image en baïonnette de l'isthme utérin, due à des noyaux d'endométriose sur les ligaments utéro-sacrés (73).
- Une rétention ampullaire plus ou moins partielle du produit de contraste, liée à des adhérences annexielles ou à un fonctionnement tubaire perturbé (20).

#### **D - Les marqueurs biologiques**

Le CA 125 est un marqueur biologique habituellement utilisé dans le diagnostic des cancers de l'ovaire. Le CA 125 est une glycoprotéine complexe connue depuis 1980. Il s'agit d'un déterminant antigénique de différenciation coelomique. Il est produit par les cellules épithéliales et en particulier par l'endomètre. Son taux varie au cours du cycle menstruel. Il est admis que le taux normal de CA 125 dans le plasma est inférieur à 35U/mL. Cependant sa sensibilité et sa spécificité ne sont pas suffisantes pour permettre son utilisation en test de dépistage ou de suivi (Tableau 5) (20).

	Tous stades	Stades III et IV
Sensibilité	53	85
Spécificité	86	86

Valeur prédictive positive	89	87
Valeur prédictive négative	46	67

Tableau 5 : Sensibilité et spécificité du CA 125 selon les différents stades d'endométriose (22).

La sensibilité est meilleure chez les patientes avec une atteinte sévère, stade III ou IV (74) (22).

Malgré une faible sensibilité et spécificité, certains auteurs estiment que ce test a une place de dépistage en routine de l'endométriose chez les patientes infertiles. En effet il est peu coûteux, peu contraignant, et peut permettre d'orienter certaines patientes vers une coelioscopie précoce (75) (74).

Plusieurs études suggèrent l'intérêt du dosage du CA 125 pendant les règles. On retrouve des taux significativement plus élevés chez les femmes endométriosiques pendant les règles par rapport aux femmes non atteintes. Une étude retrouve une sensibilité de 93% pour le CA 125 dans ces conditions et une spécificité de 92% (76).

La définition d'une valeur seuil plus basse pour l'endométriose (16U/mL) semble également présenter un intérêt diagnostique (20) (77).

Ce marqueur est également augmenté dans de nombreuses situations : grossesse, maladies inflammatoires pelviennes, léiomyome, tuberculose, cancer de l'ovaire, de l'endomètre, de la trompe (76) (20).

On ne retrouve pas de lien entre les symptômes et la valeur de CA 125 (20).

Certains autres marqueurs semblent intéressants et doivent encore être évalués : l'interleukine 6 sérique, le TNF (tumor necrosis factor) du liquide péritonéal (78) (79).

## E - Le rôle du pharmacien dans le diagnostic

Le rôle du pharmacien est majeur dans une pathologie pour laquelle l'automédication est courante : 40% des femmes y ont recours et 50% des femmes souffrant de dysménorrhées n'ont jamais consulté pour ce motif (34).

L'un des problèmes majeurs posés par l'endométriose est le retard au diagnostic : le diagnostic est posé en moyenne 9 ans après l'apparition des premiers symptômes (45). Ce délai peut être très délétère en terme de douleurs et de fertilité (80).

Les femmes parlent de leurs symptômes à un médecin après 4 ans et demi en moyenne (45). Ce délai peut être expliqué par la banalisation des dysménorrhées, symptôme très courant, par l'entourage et la famille. En effet, lorsque les femmes évoquent leurs douleurs menstruelles, elles obtiennent souvent pour réponse que c'est normal, que leur mère a également souffert... Ce qui est logique, puisque le caractère familial de l'endométriose a été démontré (45) (57).

D'autre part, la pudeur des femmes à évoquer ces symptômes peut également contribuer au retard de l'annonce au médecin (66).

Ensuite, les médecins mettent en moyenne 4 ans et demi à poser le diagnostic (45).

On peut également évoquer dans ce cas la banalisation des douleurs gynécologiques : en témoigne le fait que 61% des femmes ont eu pour réponse que "rien n'allait mal" lorsqu'elles ont reporté les symptômes d'endométriose à un médecin. Dans 69% des cas, la réponse provenait d'un gynécologue (Figure 18) (45).

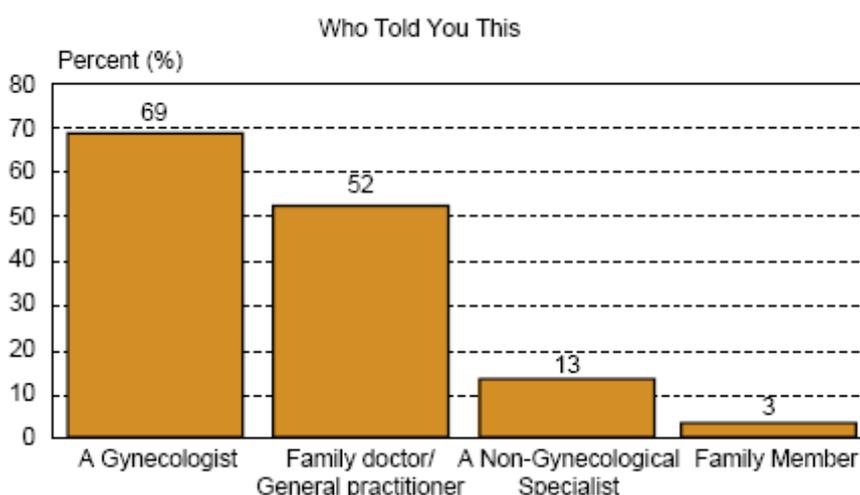


Figure 18 : Personne ayant dit à la patiente endométriosique qu'il n'y avait aucun problème lors de l'évocation de symptômes de l'endométriose (45).

Par ailleurs, près de la moitié des femmes consultent un médecin pour des symptômes évocateurs d'endométriose plus de 5 fois avant que le diagnostic ne soit établi (Figure 19) (45).

Il semble donc exister une méconnaissance ou un manque d'intérêt de certains praticiens pour les dysménorrhées (81).

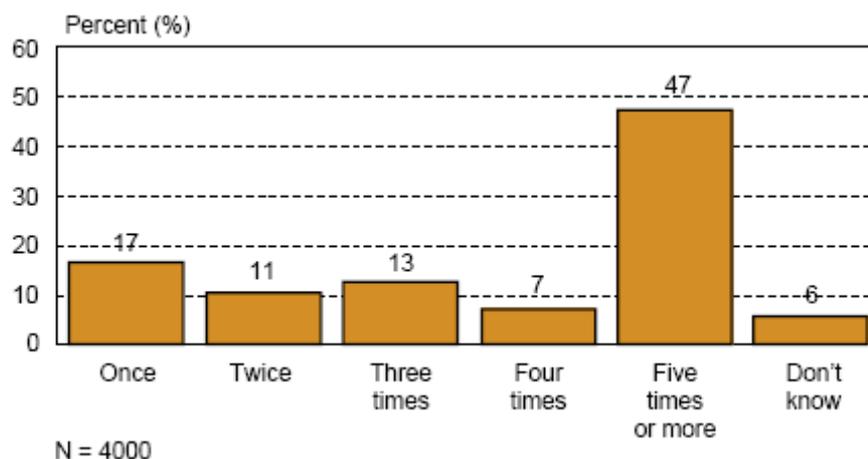


Figure 19 : Nombre de fois où le médecin a été consulté avant que le diagnostic ne soit établi (45).

Le pharmacien peut alors jouer un rôle en cas de délivrance d'antalgiques, ou de spasmolytiques type phloroglucinol. Il faut rappeler que les dysménorrhées sont toujours anormales et nécessitent une consultation gynécologique (81). Il peut essayer de retrouver quelques éléments caractéristiques, en demandant si la dysménorrhée est primaire ou secondaire, s'il y a une aggravation à partir du deuxième jour du cycle, ou s'il existe des signes associés cycliques (Dyschésie, dyspareunie...).

## **PARTIE II : Le traitement de l'endométriose**

### **1 - Stratégie de traitement selon les recommandations**

#### **A - Introduction-généralités**

Le traitement médical de l'endométriose est fondé sur la constatation suivante : deux périodes physiologiques de l'existence d'une femme, la grossesse et la ménopause, améliorent la symptomatologie de l'endométriose. D'autre part, les cas d'endométriose avant la puberté sont exceptionnels. Ces périodes correspondent aux périodes de repos de la fonction ovarienne. Par analogie, le traitement médical vise à mettre au repos la fonction ovarienne au moins pendant quelques mois pour permettre l'atrophie du tissu endométriosique. De plus, l'arrêt des menstruations qu'entraînent les traitements a un effet bénéfique sur les douleurs, exacerbées à ce moment du cycle (34). Les traitements médicamenteux visent donc à soulager la douleur et à entraîner une réduction de l'endométriose ectopique (82).

Ils ne sont pas utilisés seuls en cas d'infertilité, auquel cas on privilégie la chirurgie. Ils sont parfois utiles avant ou après la coelioscopie.

Le choix entre une stratégie médicale ou chirurgicale dépend du principal problème que pose l'endométriose : infertilité ou douleur. Le traitement dépend également de l'âge de la patiente, de son désir de grossesse, de la sévérité des symptômes, du stade de la maladie et de son retentissement socio-professionnel (19).

L'expectative a parfois été préconisée dans les formes minimales avec peu ou pas de symptômes. Certains auteurs ont démontré que l'absence de traitement médical permettait parfois d'obtenir des taux de grossesse supérieurs à ceux obtenus en cas de traitement médical dans les formes légères (stade I et II de l'AFS) (Tableau 6) (83) (84).

Stade	Grossesse spontanées
I/II	37 %
III	22 %
IV	3 %

Tableau 6 : Taux de grossesses spontanées selon les stades de l'AFS (70).

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

Mais l'expectative est très controversée du fait de l'évolutivité des lésions. Des données plus récentes sont en faveur du traitement de toute endométriose diagnostiquée, d'autant plus que le retard au diagnostic de cette pathologie est important : de l'ordre de 9 ans (85) (86).

Le choix se fait en fonction du désir de grossesse à court et à moyen terme.

## **B - Les recommandations de l'AFSSAPS (Décembre 2005)**

Le traitement de l'endométriose peut être indiqué devant :

- Une douleur,
- Un endométriome,
- Une infertilité.

### 1 - Traitement médical de la douleur associée à une endométriose

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

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

##### *1. Douleurs cycliques menstruelles en dehors d'un besoin de contraception*

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

## 2. *Dans les autres situations de douleurs pelviennes*

On proposera un progestatif à dose anti-gonadotrope ou une contraception oestro-progestative. A l'issue des 3 mois de traitement symptomatique de première intention :

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

### **b. Endométriose profonde (sans infertilité)**

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

#### 1. *Traitement médical antigonadotrope*

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

- Les progestatifs à dose anti-gonadotrope sont le plus souvent recommandés en première intention.

- Les agonistes de la GnRH constituent une autre option thérapeutique. A la fin du traitement par agoniste de la GnRH, un relais par progestatifs à dose anti-gonadotrope peut être proposé. Il n'est pas recommandé d'entreprendre chez la même patiente une seconde cure, même à distance, par agoniste de la GnRH.

Un relais par un autre traitement anti-gonadotrope peut-être proposé en cas d'efficacité insuffisante au terme des 3 mois de traitement initial.

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

En cas d'inefficacité des traitements médicaux, un traitement chirurgical peut également être discuté (19).

## 2. *Traitement chirurgical visant l'exérèse des foyers d'endométriose.*

On peut recourir à une préparation de l'intervention par des agonistes de la GnRH seuls pendant 3 mois.

En cas d'exérèse complète :

- Un traitement médical complémentaire par progestatifs à dose anti-gonadotrope pour augmenter l'intervalle libre sans douleur est à discuter ;
- Un traitement complémentaire par analogue de la GnRH n'est pas recommandé.

En cas d'exérèse suboptimale, un traitement médical complémentaire est recommandé (19).

## 2 - Traitement médical de l'endométriose

### **a. Endométriose > 30 mm**

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

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

### **b. Endométriose < 30 mm et symptomatique**

Le traitement de l'endométriose est alors médical, et un traitement par progestatifs à doses anti-gonadotrope peut être proposé. En cas d'échec, un avis spécialisé est recommandé.

### **c. Endométriose < 30 mm et non symptomatique**

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

## 3 - Traitement médical de l'infertilité

Un bilan étiologique de l'infertilité est requis chez les couples infertiles avant de décider d'une stratégie de traitement. Ce bilan comportera au minimum une courbe de

température, un test de Hühner (ou test post-coïtal), un contrôle de la perméabilité tubaire, des dosages hormonaux de base et un spermogramme.

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

Le diagnostic et le traitement de l'endométriose sont réalisés au cours de la coelioscopie effectuée dans le cadre du bilan de l'infertilité, après avis spécialisé (19).

#### **a. Endométriose de stade I et II de la classification AFS révisée**

Le traitement chirurgical est généralement réalisé dans le même temps opératoire. Secondairement, selon l'étiologie de l'infertilité, une assistance médicale à la procréation (AMP) pourra être proposée. Il n'y a pas d'indication à un traitement médical complémentaire (19).

#### **b. Endométriose de stade III et IV de la classification AFS révisée**

Les agonistes de la GnRH en pré-opératoire permettent de réaliser l'intervention chirurgicale dans de meilleures conditions et d'avoir moins d'adhérences secondaires à la chirurgie.

Les agonistes de la GnRH prescrits en post-opératoire pendant au moins 3 mois avant une AMP, par le freinage ovarien qu'ils induisent, peuvent être proposés pour améliorer les taux de grossesses obtenues (19).

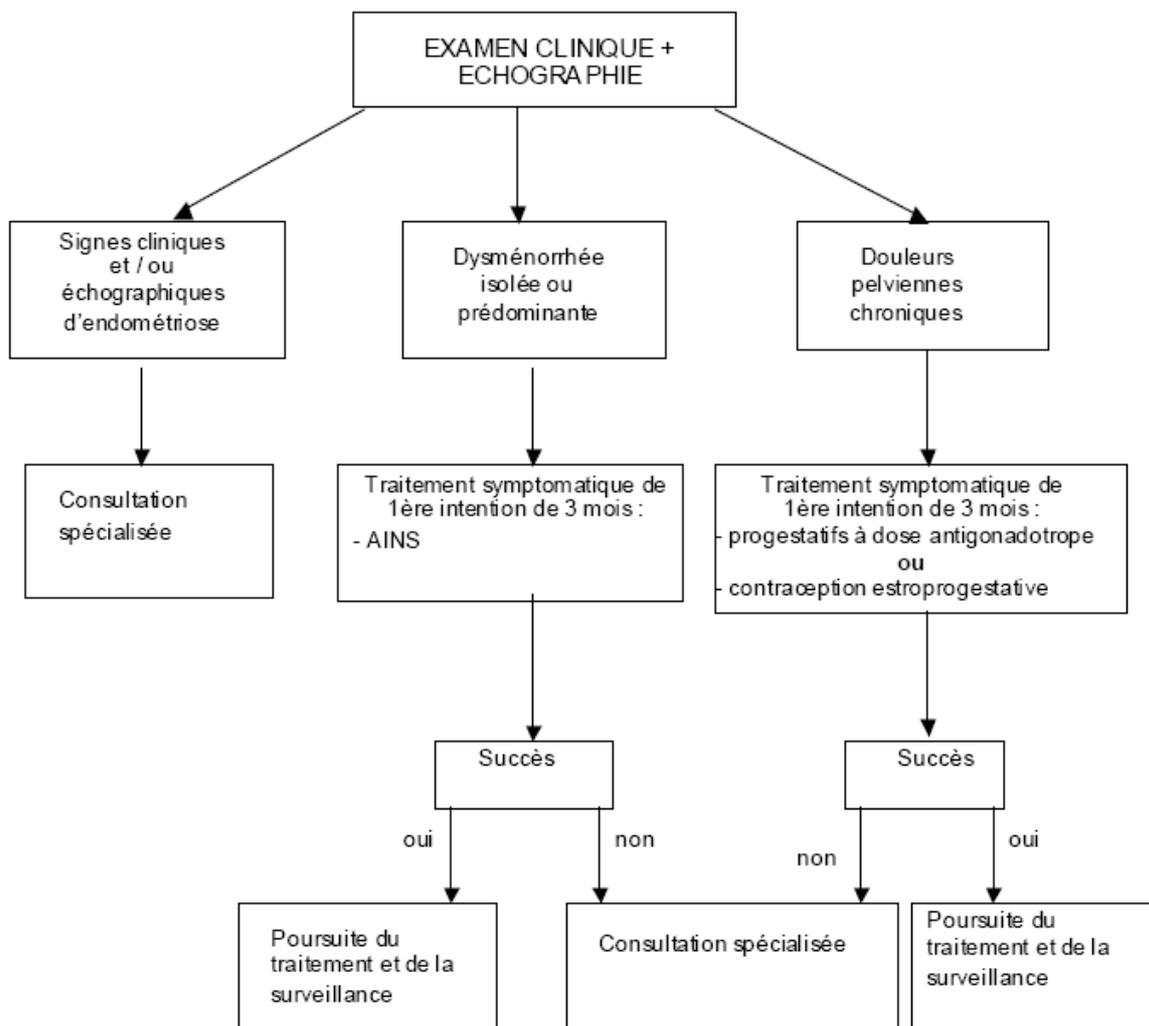


Figure 20 : Arbre décisionnel des principaux symptômes de l'endométriose rencontrés en soins primaires (hors infertilité) (19).

## C - Suivi thérapeutique

Il n'existe pas de consensus sur la surveillance de l'endométriose traitée. Les taux moyens de récurrence après chirurgie sont de 20% à 5 ans. Le suivi de patiente traitée variera en fonction de la symptomatologie, des lésions endométriosiques et des traitements administrés (19).

## D - Efficacité

### 1 - Evaluation de l'efficacité du traitement

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

- la rémission des douleurs constitue certes un critère important mais ce dernier est purement subjectif.
- La diminution ou la disparition des nodules éventuellement visibles ou palpables est un signe plus objectif.
- La survenue d'une grossesse constitue un critère de guérison qui ne s'applique qu'aux femmes désireuses de procréer, et lorsqu'aucun autre facteur d'infertilité ne coexiste au sein du couple.
- Dans bien des cas cependant, ce n'est que par une coelioscopie pratiquée avant et après traitement que l'on pourra juger de l'effet du traitement (87).

## 2 - Efficacité du traitement sur la douleur

La suppression de la fonction ovarienne pendant 6 mois réduit la douleur associée à l'endométriose. Les traitements hormonaux étudiés (contraceptifs oraux, danazol, progestatifs et agonistes de la GnRH) ont une efficacité comparable mais leurs effets indésirables et leur coût diffèrent (72) (88).

## 3 - Efficacité du traitement sur l'infertilité

La suppression de la fonction ovarienne pour améliorer la fertilité dans les endométrioses minime ou modérée n'est pas efficace et ne devrait pas être proposée pour cette seule indication. Il n'y a aucune preuve de l'efficacité du traitement dans les formes plus sévères (72).

## **2 - Le point sur le traitement médical**

### **A - Options thérapeutiques**

Pour traiter l'endométriose, 5 classes médicamenteuses peuvent être utilisées (Figure 21) :

- Les AINS sont utilisés comme traitement symptomatique.
- Les contraceptifs oestro-progestatifs, qui bloquent l'ovulation et suppriment les menstruations lorsqu'ils sont pris en continu.

- Les progestatifs constituent un équivalent artificiel, au plan hormonal, de la grossesse. Ils entraînent une aménorrhée avec anovulation et une hypoestrogénie.
- Le danazol possède une activité antigonadotrope puissante, inhibe l'ovulation, et induit une hypoestrogénie.
- Les analogues de la GnRH, provoquent une castration réversible avec anovulation et aménorrhée (34).

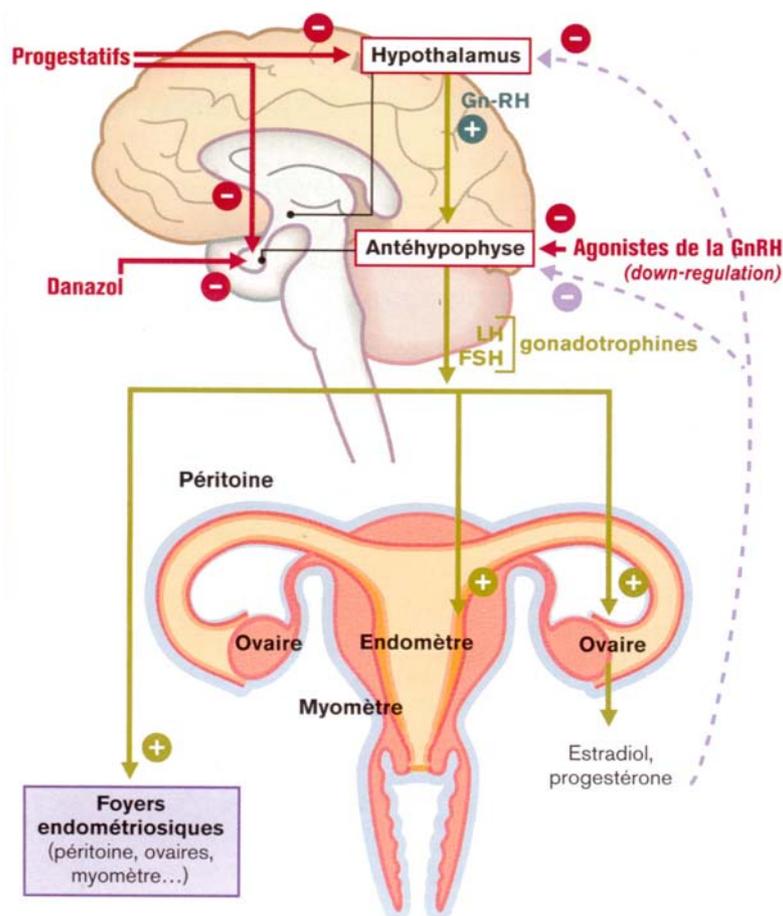


Figure 21 : Sites d'action des traitements de l'endométriose (34).

## B - Présentations des classes thérapeutiques utilisées

### 1 - Les AINS

#### a. Spécialités utilisées

Six molécules possèdent l'AMM dans le traitement symptomatique des dysménorrhées (Tableau 7) :

DCI	Spécialités	Forme galénique	Posologie usuelle
Acide méfénamique	PONSTYL <sup>®</sup>	Gélules 250 mg	2 gélules 3 fois par jour
Acide tiaprofénique	FLANID <sup>®</sup> , SURGAM <sup>®</sup>	Comprimés 100 ou 200mg	200 mg 3 fois par jour maximum
Diclofénac	VOLTARENE <sup>®</sup> , VOLDAL <sup>®</sup> , XENID <sup>®</sup>	Comprimés 25 ou 50mg	100 mg par jour en 2 prises
Flurbiprofène	ANTADYS <sup>®</sup> , CEBUTID <sup>®</sup>	Comprimés 100 ou 200 mg	200 à 300 mg par jour en 2 ou 3 prises
Kétoprofène	TOPREC <sup>®</sup>	Comprimés 25 mg	1 comprimé 3 fois par jour maximum
Naproxène	APRANAX <sup>®</sup> , NAPROSYNE <sup>®</sup>	Comprimés à 275 et 550, 750, 1000 mg Sachets à 250 et 500 mg Suppositoires à 500mg	2 comprimés à 550 mg ou 4 comprimés à 275 mg, soit 1100 mg /j 2 comprimés à 500 mg ou 4 comprimés à 250mg, soit 1 g/j

Tableau 7 : AINS ayant l'AMM dans l'indication "dysménorrhée" (19).

### **b. Mécanisme d'action**

Les AINS sont des inhibiteurs des cyclo-oxygénases : de ce fait ils inhibent la synthèse de prostaglandine E2, pro-inflammatoire, en particulier par les implants endométriosiques (19).

### **c. Utilisation dans l'endométriose**

Les AINS sont les médicaments de première intention des dysménorrhées. Chez l'adolescente, les explorations aboutissant au diagnostic d'endométriose ne seront entreprises que devant leur échec à soulager la douleur. Ces molécules ont été étudiées dans les dysménorrhées en général. Par analogie, les AINS ont été proposés dans la prise en charge de l'endométriose, mais aucune étude n'a concerné spécifiquement les dysménorrhées liées à l'endométriose. Les AINS sont alors utilisés dans le but de diminuer l'intensité des douleurs liées à une endométriose. Le traitement par les AINS est un traitement symptomatique sans visée curative.

Il n'a pas été montré, au cours des différentes études de supériorité constante de l'efficacité ou de la tolérance d'un AINS par rapport à un autre (19).

#### **d. Rôle du pharmacien**

- Il est nécessaire de commencer le traitement dès le début des règles et de le poursuivre pendant 48 à 72 heures.
- Les effets indésirables sont essentiellement des troubles gastro-intestinaux : on conseille la prise des AINS au cours ou à la fin du repas.

## **2 - Les pilules contraceptives oestro-progestatives**

Elles n'ont pas d'AMM dans l'endométriose.

#### **e. Mécanisme d'action**

La pilule contraceptive est utilisée pour traiter les symptômes d'endométriose, parce qu'elle supprime l'ovulation et induit une mise au repos ovarienne. Cet état de "pseudo-grossesse" est supposé induire une décidualisation et une croissance initiale du tissu endométriosique, suivies quelques mois plus tard d'une atrophie (19).

L'utilisation en continu permet d'abolir les menstruations (88).

Un avantage majeur par rapport aux autres traitements médicaux est la possibilité d'un usage prolongé de ce traitement (88).

#### **f. Utilisation dans l'endométriose**

Les œstrogènes et la progestérone sont depuis longtemps reconnus comme les régulateurs majeurs de la croissance et de la fonction endométriale. Les lésions endométriosiques contiennent des récepteurs stéroïdiens similaires à ceux de l'endomètre. La littérature évaluant l'efficacité des oestroprogestatifs dans l'endométriose est pauvre (89).

La maladie peut demeurer active malgré la contraception et certaines patientes peuvent continuer à se plaindre. Le traitement ne doit pas alors être prolongé plus de 3 mois, et le passage à une autre thérapeutique est alors recommandé. Le changement par un autre contraceptif ne semble pas plus efficace (19).

L'efficacité d'une contraception en continu n'a pas été testée par rapport à une contraception cyclique. De plus, aucun argument ne permet de penser qu'une association est plus efficace qu'une autre pour la suppression des douleurs.

#### **g. Rôle du pharmacien dans la délivrance.**

- Il n'y a pas d'étude sur l'efficacité de la pilule prise en continu par rapport à la prise discontinuée en cas d'endométriose. Cependant, la prise en continu peut permettre d'éviter les douleurs associées aux saignements. Le pharmacien peut rassurer sur la prise en continu, qui ne comporte pas de risque supplémentaire par rapport à la prise discontinuée, et qui améliore l'efficacité contraceptive.

- Dans tous les cas, on conseille une prise à heure fixe. L'arrêt entre deux plaquettes ne doit pas excéder 7 jours.

- Renouveler la prise en cas de vomissements dans les deux heures suivant la prise de pilule.

- Ne pas hésiter à contacter un médecin ou un pharmacien en cas d'oubli de pilule.

- Certaines femmes tolèrent plus ou moins bien leur pilule : ne pas l'arrêter, mais consulter afin de trouver une pilule qui convienne (climat oestrogénique ou progestatif, microdosée...).

### 3 - Les progestatifs

#### a. Classification des progestatifs

On définit classiquement plusieurs classes de progestatifs (tableau 8).

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

Tableau 8 : Classification des progestatifs (d'après 87).

#### ■ La progestérone et la dydrogestérone.

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

La progestérone se caractérise par la présence sur le noyau pregnane d'une fonction cétone en C<sub>3</sub>, d'un groupement COCH<sub>3</sub> en C<sub>17</sub> et d'une double liaison C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>. La dydrogestérone présente en plus une double liaison C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub> (87) (figure 22).

Ces composés ont une action progestative modérée (90).

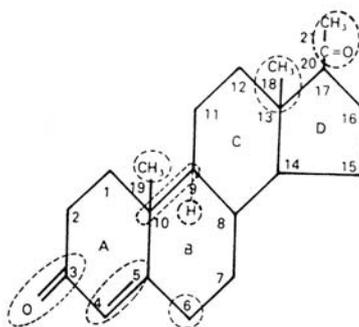


Figure 22 : Formule chimique de la progestérone (87).

■ Les dérivés de l'hydroxy progestérone (groupe pregnane) ont en commun avec la progestérone et les dérivés de la 19-norprogestérone un groupement COCH<sub>3</sub> en C<sub>17</sub> et une

double liaison en C<sub>4</sub>. Plusieurs sont acétylés en en 17- $\alpha$ . Certains sont également substitués en position C<sub>6</sub> par un groupement méthyle ou un chlore (87) (figure 23).

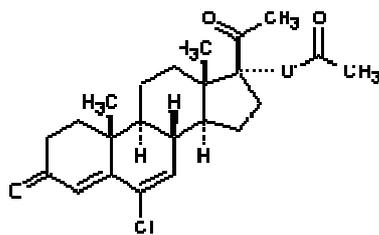


Figure 23 : Formule chimique de la chlormadinone (91).

■ Les dérivés de la 19-norprogestérone (groupe norpregnane) se caractérisent par la suppression du groupement méthyle en C<sub>19</sub> (87) (figure 24).

Ces deux dernières classes possèdent une action progestative intermédiaire, une action antiestrogénique plus marquée sur l'endomètre que le sein, et une activité antigonadotrope limitée. La tolérance métabolique et vasculaire de ces progestatifs est meilleure que celle de la classe suivante, mais leur action antioestrogénique et antigonadotrope est moindre (90).

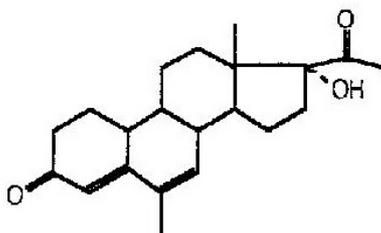


Figure 24 : Formule chimique du nomégestrol (32).

■ Les dérivés de la 19-nortétostérone. Ils dérivent de la testostérone et se caractérisent par la suppression du groupement méthyle en C<sub>19</sub>, la plupart sont également porteurs d'un radical éthyne en C<sub>17</sub> (87) (figure 25).

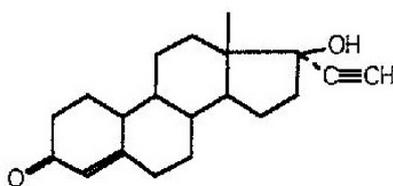


Figure 25 : Formule chimique de la noréthistérone (32).

Ces composés se caractérisent par des propriétés progestatives, antioestrogéniques et antigonadotropes marquées (90). Leurs effets secondaires androgéniques et métaboliques (prise de poids, rétention hydro-sodée, acné, chloasma, séborrhée, diminution du HDL cholestérol) limitent cependant leur utilisation (92).

**b. Spécialités utilisées**

Il existe un grand nombre de progestatifs utilisé dans le traitement de l'endométriose (Tableaux 9 et 10).

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

Tableau 9 : Progestatifs ayant une AMM dans le traitement de l'endométriose (34).

DCI	Spécialité	Forme galénique
Acétate de nomégestrol	LUTENYL <sup>®</sup>	Comprimés 5mg
Acétate de cyprotérone	ANDROCUR <sup>®</sup>	Comprimés 50mg
Promégestone	SURGESTONE <sup>®</sup>	Comprimés 0.5 mg
Lévonorgestrel	MIRENA <sup>®</sup>	DIU

Tableau 10 : Progestatifs utilisés hors AMM dans le traitement de l'endométriose (19).

### c. Mécanisme d'action dans l'endométriose

Les progestatifs sont fréquemment utilisés dans le traitement de l'endométriose. Ils provoquent une décidualisation du tissu endométrial, et éventuellement une atrophie, mais il est probable qu'ils doivent principalement leur action à leur effet anti-ovulatoire lorsqu'ils sont administrés soit de façon continue, soit par cure de 20 jours sur 28, à doses antigonadotropes. Les progestatifs s'opposent aussi à l'effet promoteur de croissance des œstrogènes, en luttant contre la clairance du récepteur nucléaire des œstrogènes et en induisant la 17 $\beta$  hydroxystéroïde deshydrogenase de type 2 qui convertit l'œstradiol en oestrone (19).

Au niveau cellulaire, on observe une dimérisation du récepteur à la progestérone (PR), en présence de progestérone, ou d'un agoniste de la progestérone. Le dimère activé se lie aux éléments de la réponse à la progestérone (PRE). L'agoniste active ensuite la transcription par association avec les co-activateurs, les effets des corépresseurs sont bloqués (Figure 26) (93).

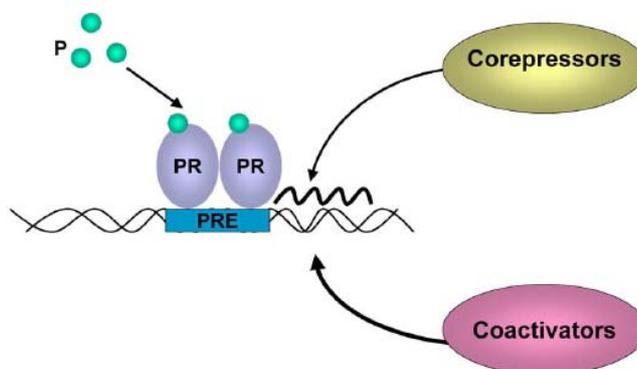


Figure 26 : Mécanisme d'action de la progestérone et de ses agonistes (93).

### d. Utilisation dans l'endométriose

Les progestatifs les plus étudiés sont l'acétate de médroxyprogestérone et les dérivés 19 nor-stéroïdes (19).

En France, l'acétate de médroxyprogestérone n'a pas l'AMM dans le traitement de l'endométriose per os, et ce progestatif de même que les dérivés 19 nor-stéroïdes sont peu utilisés au profit des dérivés pregnanes et nor-prégnanes qui possède une activité anti-gonadotrope. Ces derniers, utilisés uniquement en France dans l'endométriose, n'ont pas ou peu été étudiés dans cette indication (19).

On peut alors classer les progestatifs en 3 catégories :

- les progestatifs largement utilisés et étudiés à l'étranger, mais peu ou pas utilisés en France (acétate de médroxyprogestérone, noréthistérone, diénogest).
- Les progestatifs utilisés en France pour leur bonne tolérance métabolique et leur effet anti-gonadotrope mais peu étudiés dans cette indication (voir tableaux 9,10)
- Les progestatifs utilisés en France qui bénéficient d'une AMM ancienne (dydrogestérone) (19).

#### e. Choix d'un progestatif

Les progestatifs sont efficaces sur la symptomatologie douloureuse à condition d'être donnés à doses antigonadotropes (Tableau 11) (94).

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

\*du plus antigonadotrope vers le moins antigonadotrope, \*\* AMM endométriose

Tableau 11 : Classification des progestatifs en fonction de leur effet antigonadotrope (94).

En effet, les progestatifs donnés en phase lutéale seule sont inefficaces sur la douleur. Il convient probablement d'éliminer les progestatifs à effet androgénique comme le lynestrénol, l'acétate de noréthistérone ou l'acétate de médroxyprogestérone. La dydrogestérone et la progestérone ne sont pas assez efficaces dans l'indication endométriose (94).

Les possibilités thérapeutiques sont résumées dans le tableau 12.

DCI	Spécialités	Forme galénique	Posologie
Médrogestone	COLPRONE®	Comprimés 5mg	5 à 15 mg/j du 5 <sup>e</sup> au 25 <sup>e</sup> jour ou en continu
Acétate de chlormadinone	LUTERAN®	Comprimés 5 et 10 mg	10 mg / jour en continu
Acétate de nomégestrol	LUTENYL®	Comprimés 5mg	5 à 10 mg/j
Acétate de cyprotérone	ANDROCUR®	Comprimés 50mg	25 mg/j
Promégestone	SURGESTONE®	Comprimés 0.5 mg	0.5- 1 mg/j

Tableau 12 : Progestatifs à privilégier en cas d'endométriose (94) (95).

#### f. Rôle du pharmacien lors de la délivrance

- Lors d'un traitement par progestatifs, les troubles oculaires (perte de vision, diplopie ou taches lumineuses) et l'apparition de céphalées nécessitent la suspension du traitement et une consultation médicale.
- Il faut également surveiller l'association avec les inducteurs enzymatiques qui diminuent l'efficacité du traitement (anticonvulsivants, barbituriques...)
- Une protection solaire est recommandée en cas d'antécédents de chloasma.
- Une fois le traitement terminé, les patientes peuvent demeurer infertiles quelques mois (34).

## 4 - Le danazol

### c. a. Spécialité disponible

Molécule	Spécialité	Forme galénique	posologie
Danazol	DANATROL <sup>®</sup>	Gélules à 200 mg	400 à 800 mg/j en 2 à 3 prises pendant 4 à 12 mois

Tableau 13 : Forme galénique du danazol (92).

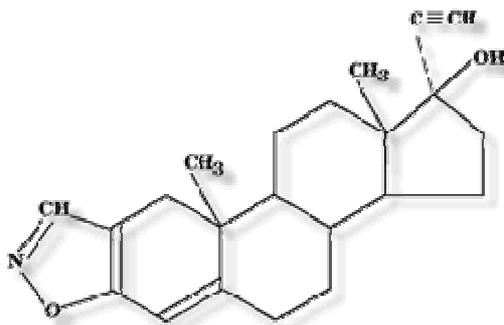


Figure 27 : Formule du danazol (96).

### d. Mécanisme d'action

Son mécanisme d'action est complexe. Il interagit avec les enzymes de la stéroïdogénèse, et peut se lier aux récepteurs aux androgènes, aux glucocorticoïdes, et à la progestérone (88).

Il entraîne l'arrêt de la sécrétion de LH et de FSH, et l'inhibition de la stéroïdogénèse ovarienne (88). Cette inhibition est réversible, la fonction hormonale se normalise dès l'arrêt du traitement (97).

Il inhibe la prolifération de l'endomètre de par sa liaison aux récepteurs aux androgènes et à la progestérone dans l'endomètre et les lésions endométriosiques (88).

Il diminue la production de HDL cholestérol, et de SHBG par le foie. Le danazol déplace la testostérone de la SHBG, augmentant ainsi la fraction libre de testostérone (88).

Du fait du niveau bas d'œstrogènes et élevé d'androgènes, l'endomètre et les lésions endométriosiques s'atrophient (88).

### e. Effets indésirables

Les effets indésirables du danazol sont nombreux et invalidants : 15% des patientes interrompent leur traitement du fait d'une mauvaise tolérance.

- Liés à l'hypo-œstrogénie : bouffées de chaleur et sueurs nocturnes, modification de la libido, sécheresse vaginale, modification du volume des seins.
- Liés à l'activité androgénique : acné, hyperpilosité, oedème, prise de poids, modification de la voix, chute de cheveux.
- Effets indésirables généraux : troubles émotionnels, troubles digestifs, crampes musculaires, myalgies.
- Effets indésirables biologiques : élévation des transaminases, élévation des phosphatases alcalines (98).

#### **f. Utilisation dans l'endométriose**

A l'heure actuelle, le danazol est délaissé dans le traitement de l'endométriose du fait de ses effets indésirables très fréquents et gênants. L'administration locale de danazol (anneau vaginal, DIU) a donné des résultats très prometteurs, mais d'autres études doivent être réalisées (99) (100).

#### **g. Rôle du pharmacien lors de la délivrance**

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

## 5 - Les agonistes de la GnRH

### **h. Spécialités utilisées**

Trois spécialités ont l'AMM en France dans le traitement de l'endométriose (Tableau 14). Trois autres spécialités ont obtenu une AMM en France mais ne sont pas encore commercialisés : GONAPEPTYL<sup>®</sup> 3.75 (acétate de triptoréline), GOSEGYNE<sup>®</sup> 3.6 et GOSERELINE<sup>®</sup> astra-zéneca 3.6 (acétate de goséréline). La buséréline SUPREFACT<sup>®</sup>, BIGONIST<sup>®</sup> n'a pas l'AMM en France dans le traitement de l'endométriose.

DCI	Spécialités	Forme galénique	Posologie
Leuproréline	ENANTONE LP <sup>®</sup>	Solution injectable SC ou IM 3,75 ou 11,25 mg	Une injection toutes les 4 semaines (3,75 mg) ou tous les 3 mois (11,25 mg) pendant 12 mois maximum.
Triptoréline	DECAPEPTYL LP <sup>®</sup>	Solution injectable IM 3 mg ou 11, 25 mg	Une injection toute les 4 semaines (3 mg) ou tous les 3 mois (11.25 mg) pendant 6 mois maximum.
Nafaréline	SYNAREL <sup>®</sup>	Solution endonasale, flacon pulvérisateur 200 µg/pulvérisation	Une pulvérisation dans une narine le matin, une pulvérisation dans l'autre narine le soir. Cette posologie peut éventuellement être doublé.

Tableau 14 : Les agonistes de la GnRH ayant une AMM dans le traitement de l'endométriose en France (34).

### **i. Relation structure-activité**

La GnRH est un décapeptide. Les acides aminés 1,2 et 3 sont responsables de l'activité biologique de la molécule et les acides aminés 8 et 10 sont responsables de la liaison aux récepteurs (Figure 28) (73).

Molécule	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
GnRH	PGLu	His	Trp	Ser	Tyr	Gly	Leu	Arg	Pro	Gly
Buséréline	PGLu	His	Trp	Ser	Tyr	Ser	Leu	Arg	Pro	Ethylamide
Goséréline	PGLu	His	Trp	Ser	Tyr	Ser	Leu	Arg	Pro	Aza-Gly
Leuprolide	PGLu	His	Trp	Ser	Tyr	Leu	Leu	Arg	Pro	Ethylamide
Nafaréline	PGLu	His	Trp	Ser	Tyr	Nap	Leu	Arg	Pro	Gly
Triptoréline	PGLu	His	Trp	Ser	Tyr	Trp	Leu	Arg	Pro	Gly

Figure 28 : Séquence en amino-acides de la GnRH et de ses principaux agonistes (101).

La substitution de certains acides aminés de la molécule de GnRH permet d'accroître la résistance à la dégradation enzymatique et l'affinité pour le récepteur. La première modification intéresse la glycine en position 10 : la greffe d'un radical éthylamide majore l'affinité de la molécule pour son récepteur. La seconde modification intéresse la glycine en position 6, cible de la protéolyse. La modification en 6 permet de multiplier l'activité par 80. La liaison avec le récepteur est alors plus stable, et la molécule est plus résistante à la dégradation enzymatique (73) (Tableau 15).

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

Tableau 15 : Puissance relative et demi-vie des agonistes de la GnRH (73).

#### **j. Mécanisme d'action**

L'administration des agonistes de la GnRH induit un effet agoniste prolongé sur les récepteurs hypophysaires de la GnRH, avec une libération initiale des gonadotrophines, appelé effet "flare-up", suivie d'une inhibition prolongée de la sécrétion de FSH et de LH. Cette inhibition résulte d'une désensibilisation de la réponse des cellules gonadotropes à la GnRH (101).

Cela entraîne la suppression de la sécrétion de LH et de FSH, l'arrêt de l'activité ovarienne, et par conséquent, une diminution du taux d'œstradiol circulant, créant un véritable état de "pseudo-ménopause". L'hypo-oestrogénie produit des effets indésirables prévisibles, les symptômes que les femmes expérimentent à la ménopause : bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, diminution de la densité osseuse (88).

#### **k. Utilisation dans l'endométriose**

Les agonistes de la GnRH ont longtemps été considérés comme le traitement le plus efficace. Aujourd'hui on considère que les agonistes de la GnRH, le danazol et les progestatifs présentent une efficacité similaire mais que leurs effets indésirables et leur coût diffèrent. Le traitement par agoniste de la GnRH est limité à 6 mois, sans possibilité de renouvellement (à moins d'instaurer une hormonothérapie de substitution), du fait de la diminution de densité osseuse induite.

## **I. Hormonothérapie de substitution**

L'hormonothérapie de substitution, ou "add-back therapy", correspond à l'ajout au traitement par analogue de la GnRH d'un ou plusieurs stéroïdes sexuels (102).

On peut utiliser différentes associations : supplémentation en œstrogènes et en progestérone, en progestérone uniquement, ou en tibolone (88).

L'objectif principal de l'*add-back therapy* est de diminuer les symptômes vasomoteurs (pour une meilleure observance) et les effets osseux (pour allonger la durée du traitement), tout en préservant l'efficacité (102).

Les bases de l'*add-back therapy* reposent sur une constatation clinique et sur un concept théorique. Au plan clinique, il a été observé qu'il n'était pas toujours nécessaire d'obtenir une hypo-œstrogénie marquée pour observer l'amélioration recherchée. Au plan théorique, l'hormonothérapie de substitution repose sur le concept du seuil œstrogénique (*oestrogen threshold hypothesis*) (103). Selon ce concept, tous les tissus hormono-dépendants n'ont pas la même sensibilité ni la même aptitude à résister à l'hypo-œstrogénie induite par le traitement. Il distingue schématiquement 3 niveaux de traitement (102).

- Le premier avec une œstrogénie normale, ou une hyperœstrogénie relative. Ces milieux sont favorables au développement de l'endométriose et à son expression clinique.
- Le second avec une hypo-œstrogénie marquée, comparable à celle de la post-ménopause confirmée, permet certes la régression des lésions hormono-dépendantes, mais entraîne aussi l'inutile souffrance de certains tissus, comme l'os, et des effets indésirables plus intenses.
- Le troisième intermédiaire permet l'obtention des effets thérapeutiques recherchés tout en réduisant les effets secondaires (102).

En France, l'ENANTONE<sup>®</sup> est le seul analogue de la GnRH bénéficiant dans l'endométriose d'une prolongation de traitement de 6 mois à un an en association à une hormonothérapie de substitution à partir du 3<sup>ème</sup> mois. Le schéma validé recommande d'associer ENANTONE<sup>®</sup> à du valérate d'œstradiol micronisé 2mg/jour et de la promégestone 0.5 mg/jour par voie orale (19).

### m. Effets indésirables

L'augmentation transitoire des œstrogènes, caractérisant les dix premiers jours du traitement, (effet "flare-up") peut donner lieu à une intensification des symptômes. Ces troubles régressent lors de l'abaissement des œstrogènes et de la progestérone à un niveau équivalent à celui de la castration (104).

Les réactions ci-après, énumérées par ordre dégressif de fréquence, sont attribuables au sevrage des hormones sexuelles :

- Les bouffées de chaleur (près de 100% des cas). Elles sont fréquentes, s'installent très rapidement, surviennent surtout la nuit et le matin (73).
- La sécheresse vaginale, retrouvée dans 28 à 57 % des cas, elle est également liée à l'hypo-œstrogénie et apparaît plus tardivement, de façon plus inconstante (73).
- La perte de libido.
- Le spotting occasionnel.
- Les céphalées (35%), sont fréquentes, précoces mais transitoires (73).
- Les troubles de l'humeur (10%).
- Les autres troubles vasomoteurs (104).
- L'asthénie (19).

Ces manifestations sont généralement bien tolérées et ne conduisent que rarement à l'arrêt du traitement (19).

Plus rarement ont été signalées des arthralgies et des myalgies (19).

Quelques cas de nausées, vomissements, prise de poids, hypertension artérielle, troubles de l'humeur, fièvre, anomalies visuelles ont été rapportés (19).

On observe également une diminution de la densité osseuse, qui constitue l'inconvénient majeur de l'emploi des agonistes de la GnRH chez la femme jeune (104). La récupération après traitement est incomplète (19) (Figure 29).

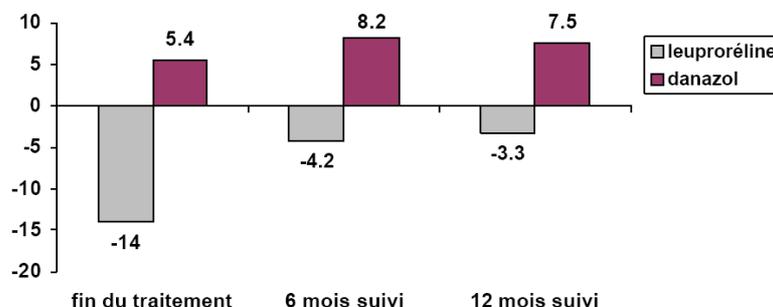


Figure 29 : Evolution (en %) de la masse osseuse chez 6 femmes traitées par 3.75 mg de leuproréline ou 800 mg de danazol (19).

## **n. Rôle du pharmacien lors de la délivrance**

- Rappeler les enjeux : le traitement vise à mettre au repos la fonction ovarienne, quelques mois au moins, afin que le tissu endométriosique s'atrophie et que la douleur disparaisse.
- Signaler que la carence oestrogénique induite par les traitements a souvent une répercussion notable sur l'humeur.
- Les bouffées de chaleur et la sécheresse vaginale induites par les analogues de la GnRH sont similaires aux symptômes provoqués par une ménopause classique. Elles apparaissent généralement à la fin du premier mois de traitement. On peut éventuellement conseiller un gel vaginal.
- Utiliser une contraception mécanique le premier mois.
- Prévenir de l'exacerbation passagère des symptômes le premier mois, et inciter à poursuivre le traitement.
- Enrichir l'alimentation en calcium, en privilégiant les aliments riches en calcium (laitages, fromages, eaux minérales riches en calcium...) permet de limiter la diminution de la densité osseuse.
- La survenue de saignements est possible le premier mois, au-delà tout saignement doit être signalé au médecin.
- Avec la nafaréline, poursuivre l'administration nasale biquotidienne même en cas d'obstruction nasale. L'utilisation d'un vasoconstricteur nasal est possible 30 minutes après la pulvérisation de l'analogue. En cas d'oubli de plusieurs doses, une ovulation peut se produire.
- Un accompagnement psychologique ou associatif peut être intéressant : la maladie et ses douleurs, l'infécondité éventuelle, les effets secondaires des traitements perturbent la vie de ces femmes au long parcours douloureux (34).

## **C - Molécules d'avenir**

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

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

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

## 1 - Les antagonistes de la GnRH

### **a. Spécialités disponibles**

Deux antagonistes de la GnRH sont commercialisés en France. Leur emploi est limité à la prévention des pics prématurés de LH chez les femmes en cours d'hyperstimulation ovarienne contrôlée dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation (105) (Tableau 16).

DCI	Spécialité	Forme galénique
Cérorélix	Cétrotide®	Solution injectable SC 0.25mg/mL ou 3 mg/3mL
Ganirélix	Orgalutran®	Solution injectable SC à 0.25 mg/0.5mL

Tableau 16 : les antagonistes de la GnRH commercialisés en France (105).

### **b. Relation structure-activité**

Pour synthétiser ces antagonistes à partir de la GnRH, les substitutions simples d'acides aminés ne permettaient pas d'obtenir une affinité et une activité acceptable (106).

Les substitutions des trois premiers acides aminés permettent la liaison aux récepteurs de la GnRH. La substitution en position 6 crée un composé avec une demi-vie prolongée, comme ce site est généralement attaqué par la dégradation enzymatique. Enfin, les premiers antagonistes de la GnRH synthétisés produisaient une libération substantielle d'histamine : les substitutions en position 8 et 10 ont éliminé ce problème (107) (Figure 30).

Molécule	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	4	5	<u>6</u>	7	<u>8</u>	9	<u>10</u>
GnRH	P <u>G</u> lu	His	Trp	Se	Tyr	Gly	Leu	Arg	Pro	Gly
Cérorélix	Dnal	DPhe	DPal	Se	Tyr	DCit	Leu	Arg	Pro	DAla
Ganirélix	Dnal	DPhe	DPal	Se	Tyr	DhArg(Et) <sub>2</sub>	Leu	LhArg	Pro	DAla
Abarélix	DAla	DPhe	DAla	Se	Tyr	DAsp	Leu	Lys(iPr)	Pro	DAla

Figure 30 : Séquence en aminoacides de la GnRH et de ses principaux antagonistes (19).

### **c. Pharmacocinétique**

#### ■ Cétrorélix

Après administration sous-cutanée, la biodisponibilité absolue du cétrorélix est d'environ 85%. La demi-vie moyenne après administration est d'environ 30h (105).

#### ■ Ganirelix

Après administration sous-cutanée de 0.25 mg, les taux sérique de ganirelix augmentent rapidement et atteignent un maximum en 1 à 2 heures. La biodisponibilité est de 91% environ. La demi-vie d'élimination est d'environ 13h. L'élimination est biliaire pour 75%, et urinaire pour 22% (105).

### **d. Mécanisme d'action**

Les antagonistes de la GnRH se lient aux récepteurs de la GnRH de manière compétitive, avec une affinité supérieure à la GnRH ; ils empêchent le GnRH d'exercer son effet stimulateur sur l'hypophyse. Il n'y a donc pas d'effet *flare up*. La sécrétion des gonadotrophines chute directement en quelques heures. Le mécanisme d'action des antagonistes de la GnRH dépend donc de l'équilibre entre GnRH endogène et antagoniste administré. Leur effet est donc hautement dose-dépendant, contrairement à celui des agonistes de la GnRH (19).

### **e. Utilisation en cas d'endométriose**

Du fait de leur mécanisme d'action, les antagonistes de la GnRH offrent l'avantage d'une action plus rapide que les agonistes, avec une meilleure compliance liée à l'amélioration rapide des symptômes.

Les principaux écueils à la prescription à l'heure actuelle sont le coût du traitement (plus élevé que par les agonistes de la GnRH), et surtout le manque d'études quant à l'efficacité et les taux d'effets indésirables par rapport aux agonistes de la GnRH (107).

### **f. Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Hypersensibilité à la GnRH ou à tout autre analogue de la GnRH.
- Pathologie modérée ou sévère du rein ou du foie.

- Grossesse et allaitement (105).

**g. Mises en garde - précautions d'emploi**

- Des précautions particulières doivent être prises chez les femmes présentant des signes et des symptômes d'allergie. En l'absence de données cliniques, un traitement par antagoniste de la GnRH n'est pas recommandé chez les femmes présentant des risques d'allergie sévère.
- La sécurité et l'efficacité d'orgalutran<sup>®</sup> n'ont pas été établies chez les femmes pesant moins de 50 kg ou plus de 90kg.

**h. Grossesse - allaitement**

Les antagonistes de la GnRH ne sont pas destinés à être utilisés pendant la grossesse et l'allaitement. Ils sont contre-indiqués dans ces situations (105).

**i. Effets indésirables**

- Réaction cutanée au site d'injection (rougeur, avec ou sans gonflement).
- Effets indésirables communs (>1%) : céphalées, nausées.
- Effets indésirables peu fréquents (<1%) : vertiges, asthénie, malaises.

**j. Interactions médicamenteuses**

Une interaction avec les médicaments histamino-libérateurs (AINS, codéine, morphiniques, bêta-bloquants,...) est possible notamment chez les sujets sensibles (105).

## 2 - Les inhibiteurs de l'aromatase

On distingue plusieurs classes d'inhibiteurs de l'aromatase :

- Inhibiteurs de l'aromatase de type 1, de nature stéroïdienne, regroupant les produits qui se fixent sur le site d'action de l'enzyme qui transforme les androgènes en œstrogènes (inhibiteurs suicide). Pour pouvoir transformer à nouveau les androgènes en œstrogènes, les cellules cibles doivent synthétiser à nouveau de l'aromatase. Exemple : l'exémestane, AROMASINE<sup>®</sup> (108).
- Inhibiteurs de l'aromatase de type 2, agissent sur la réductase du cytochrome P450, qui constitue le co-enzyme du complexe enzymatique ayant l'activité aromatase, de façon réversible et temporaire. Ce sont : l'anastrozole : ARIMIDEX<sup>®</sup>, et le létrozole : FEMARA<sup>®</sup> (108).

Cette dernière classe est la plus étudiée dans le traitement de l'endométriose ; en effet ces molécules présentent des avantages en terme d'efficacité et de tolérance par rapport aux anciennes molécules (109) (Tableau 17).

### **h. Spécialités disponibles**

DCI	Spécialités	Formes galéniques
Anastrozole	Arimidex <sup>®</sup>	Comprimés 1mg
Létrozole	Fémara <sup>®</sup>	Comprimés 2.5mg

Tableau 17 : Inhibiteurs de l'aromatase à l'étude dans le traitement de l'endométriose (92).

Ces molécules sont indiquées dans la prise en charge du cancer du sein chez la femme ménopausée ayant des récepteurs hormonaux positifs, soit à un stade avancé, soit en traitement adjuvant (108).

## i. Pharmacocinétique

### Létrozole

Le létrozole est complètement et rapidement résorbé par le tube digestif. La liaison aux protéines plasmatiques est de 60% environ et concerne principalement l'albumine (55%). La métabolisation conduit à un métabolite inactif éliminé par voie urinaire sous forme glycuconjuguée. La demi-vie d'élimination est de 2 jours (108) (92).

### Anastrozole

L'absorption de l'anastrozole par le tube digestif est rapide, la concentration maximale est obtenue dans les 2 heures suivant l'administration. La liaison aux protéines plasmatiques est de 40% environ. La métabolisation est intense en dérivés conjugués éliminés par voie urinaire. La demi-vie d'élimination est de 40 à 50 heures (92).

## j. Mécanisme d'action

L'anastrozole et le létrozole sont des anti-aromatase de type 2. De ce fait, ils empêchent la formation d'œstrogènes à partir de l'androstènedione et de la testostérone (Figure 31).

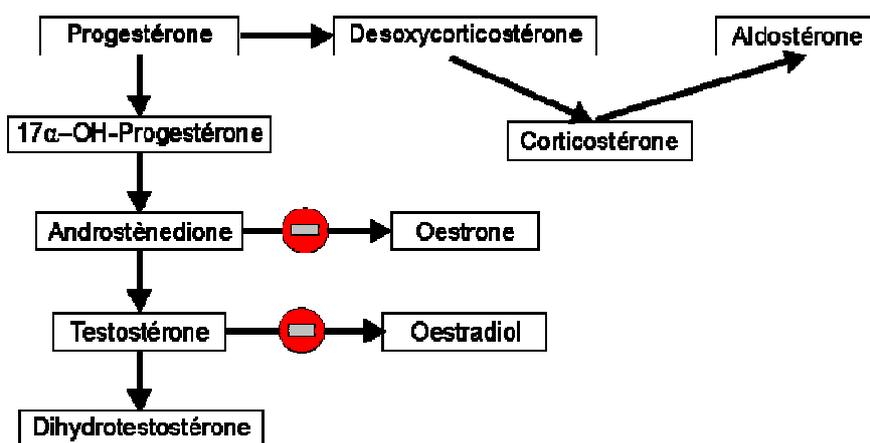


Figure 31 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'aromatase (d'après 15).

## k. Utilisations en cas d'endométriose

Il est largement reconnu que l'endométriose est une maladie oestrogéno-dépendante, ce qui a été confirmé par l'efficacité des traitements qui interfèrent avec la production ovarienne d'oestrogènes. Cependant, il y a deux autres sources importantes d'oestrogènes chez la femme endométriosique : les tissus périphériques (tissus adipeux, peau), et les cellules endométriosiques, qui peuvent produire localement des quantités importantes d'oestrogènes (107).

Plusieurs aberrations moléculaires ont été trouvées dans les lésions endométriosiques qui favorisent une augmentation de la concentration locale d'œstradiol. Les cellules stromales endométriosiques expriment l'aromatase p450 (qui convertit les stéroïdes C19 en œstrogènes) de façon aberrante. De plus les cellules glandulaires endométriosiques sont déficientes en 17  $\beta$ -stéroïde deshydrogénase de type 2 (qui convertit l'œstradiol en estrone dans l'endomètre eutopique en réponse à la progestérone). Le déficit en cette enzyme empêche l'inactivation de l'œstradiol et contribue à l'augmentation locale d'œstradiol. Ainsi la sécrétion de l'œstradiol, non seulement par l'ovaire, le tissu adipeux et la peau, mais aussi par le tissu endométriosique lui-même, pourrait contribuer grandement à la formation des implants endométriosiques. Ces phénomènes pourraient avoir un rôle majeur dans l'étiologie de l'endométriose et ces molécules pourraient servir de cibles dans le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques, par le biais de l'utilisation d'inhibiteurs de l'aromatase, permettant de bloquer la synthèse des œstrogènes, sans retentir sur la production des autres stéroïdes importants (Figure 32). L'utilisation d'inhibiteurs de l'aromatase apparaît comme une approche thérapeutique traitant la cause de l'endométriose, sous certaines conditions chez des patientes avec une endométriose extensive (Stade III et IV de l'AFS) (29).

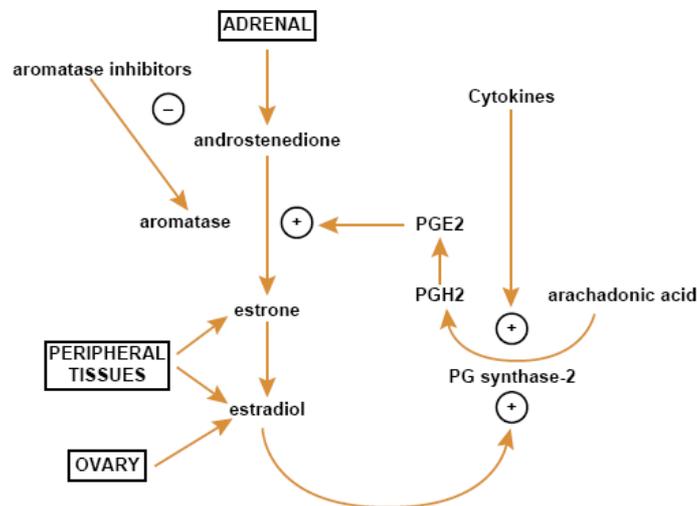


Figure 32 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'aromatase dans l'endométriose (107).

Avant la ménopause, l'aromatase ovarienne joue un rôle beaucoup plus important pour la fabrication d'œstrogènes que l'aromatase surrénalienne. Après la ménopause, les androgènes d'origine surrénalienne (androstènedione et testostérone) sont convertis en œstrogènes par l'aromatase présente dans le foie, les muscles, les follicules pileux, le tissu adipeux et les cellules tumorales (108). Chez l'humain, l'ovaire préménopausique est considéré comme résistant au blocage de la production d'œstrogènes par les inhibiteurs de l'aromatase du fait de l'augmentation réflexe des gonadotrophines (19). La hausse de FSH générée entraîne une stimulation ovarienne avec l'évolution de nombreux follicules (29). Des résultats significatifs avec l'utilisation des inhibiteurs de l'aromatase chez les patientes souffrant d'un cancer du sein avant la ménopause n'ont pas encore été publiés ; c'est la raison pour laquelle les inhibiteurs de l'aromatase ne sont pas utilisés chez ces femmes (29). Dans le cas de l'endométriose, ce traitement s'adressera vraisemblablement dans un premier temps aux femmes ménopausées ; quelques études présentent des résultats intéressants chez la femme non ménopausée, mais des études complémentaires sont nécessaires.

### **l. Contre-indications**

- Antécédents d'hypersensibilité au principe actif ou à l'excipient
- Grossesse et allaitement
- Traitement par œstrogènes en cours (92) (108).

### **m. Mises en garde- précautions d'emploi**

- Utiliser avec prudence chez les conducteurs et utilisateurs de machine.
- Pratiquer un examen gynécologique soigneux à la recherche d'un cancer de l'endomètre.

### **n. Effets indésirables**

Chez la femme ménopausée :

- liés à l'hypo oestrogénie : bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, raréfaction des cheveux.

- Divers : Troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissements, diarrhées), asthénie, somnolence, arthralgies, raideurs articulaires, céphalées, éruptions cutanées, hausse du cholestérol total, oedèmes périphériques (108) (92).

Il existe peu d'études concernant la femme non ménopausée. Les effets indésirables les plus communs lors d'un essai clinique de phase II chez des femmes endométriosiques ont été les maux de tête, les bouffées de chaleur, les sautes d'humeur, les douleurs musculaires, et les saignements intermenstruels. La plupart de ces effets indésirables étaient modérés et se sont améliorés avec la poursuite du traitement (31).

#### **o. Interactions médicamenteuses**

- Association contre indiquée avec les œstrogènes.
- Le létrozole est un inhibiteur des isoenzymes 2A6 et 2C19 du cytochrome P450 : interaction possible avec les médicaments à marge étroite métabolisés par ces isoenzymes (92).

### 3 - Modulateurs sélectifs du récepteur de la progestérone (SPRMs)

Les modulateurs sélectifs du récepteur de la progestérone sont des ligands du récepteur de la progestérone qui peuvent produire un de ces deux effets :

■ Les ligands de type 1 empêchent la liaison du PR (progesterone receptor) au PRE (progesterone response element), ou se lient au PRE et ne peuvent recruter que des corépresseurs (Figure 33). En agissant ainsi ils se comportent en purs antagonistes de la progestérone. C'est le cas de l'onapristone (93) (107).

■ Les ligands de type 2 vont promouvoir la liaison du récepteur de la progestérone au PRE, mais leur capacité à altérer l'expression des gènes est très variable (selon la capacité à recruter des corépresseurs ou co-activateurs) et pourrait dépendre du type de cellules, et des concentrations cellulaires de co-activateurs et de corépresseurs. C'est le cas de la mifépristone, du J1042, du J867, du J956, aussi appelés mésoprogestines (93).

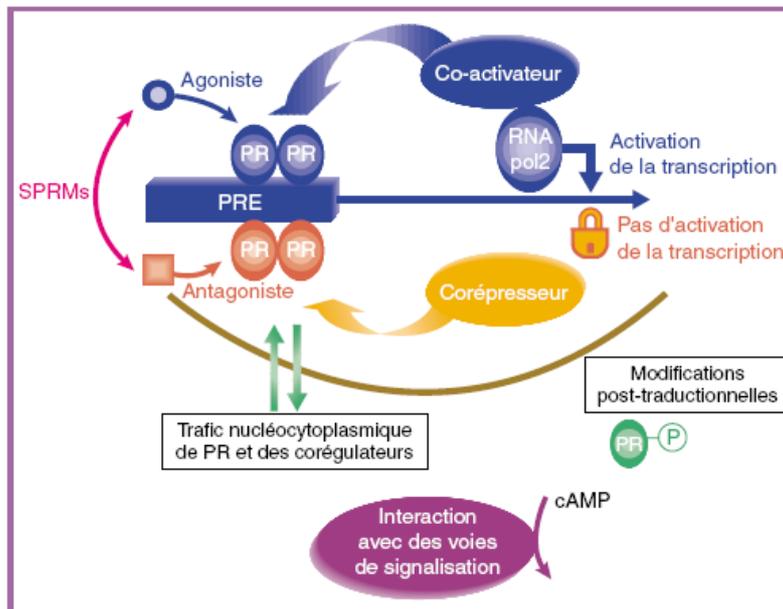


Figure 33 : Mécanisme d'action des SPRMs (110).

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

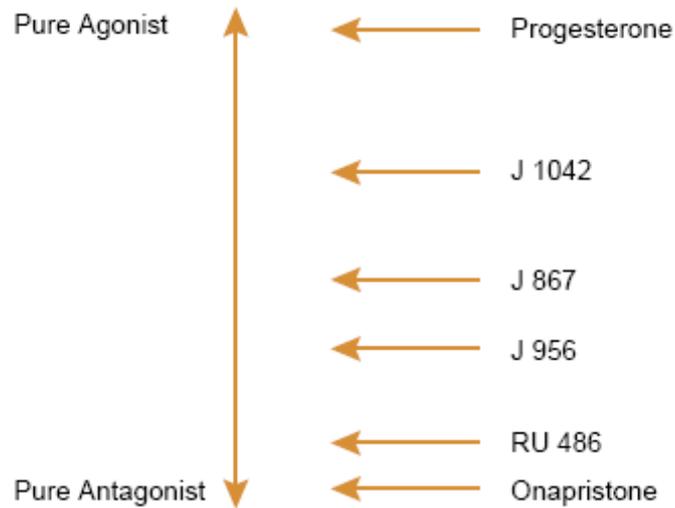


Figure 34 : L'activité agoniste-antagoniste relative des modulateurs des récepteurs de la progestérone (107).

**p. Mifepristone (RU 486)**

La mifépristone est un 19-nor stéroïde. Il s'agit de la noréthindrone auquel a été ajouté un radical 4-diméthyl-amino-phényl en position 11. Ce composé a une haute affinité pour le récepteur à la progestérone et pour le récepteur des glucocorticoïdes. Il entre en compétition avec l'agoniste sur le récepteur et le remplace. Il a une demi-vie d'environ 20h (19).

*1. Indications*

L'indication actuelle de la mifépristone est l'interruption thérapeutique de grossesse. Dans un avenir proche, la mifépristone pourrait être utilisée dans la prise en charge non chirurgicale des fibromes, dans la contraception sans œstrogènes. Elle pourrait à plus long terme être indiquée dans l'endométriose et utilisée comme traitement hormonal substitutif (110).

## 2. *effets indésirables*

Les SPRMs sont généralement bien tolérés. Un doute persiste sur l'effet hyperplasiant sur l'endomètre à long terme (110). La mifépristone présente l'avantage de ne pas avoir d'effet hypo-oestrogénique et donc pas d'effets sur la densité osseuse (93).

La mifépristone a été la première molécule testée dans le traitement de l'endométriose. Les doses quotidiennes varient de 50 à 100 mg/jour. Les effets indésirables observés ont été les bouffées de chaleur, la fatigue, les nausées, et une hausse transitoire des transaminases (107).

## 3. *utilisation dans l'endométriose*

Les antagonistes et les agonistes-antagonistes de la progestérone causent chez le primate une atrophie endométriale, de même que la progestérone. Toutefois le mécanisme est complètement différent. Il apparaît que la mifépristone cause une dégénération péri-artériolaire des artères spiralées endométriales. Les agonistes partiels entraînent également la réduction du nombre et de la taille des artères spiralées mais pas de dégénération péri-artériolaire évidente. Malgré l'effet potentiel prolifératif sur l'endomètre du fait de l'activité anti-progestative, l'inhibition du développement du réseau vasculaire résulte en l'atrophie endométriale (107).

## 4 - Autres

### q. **Inhibiteurs du TNF alpha**

Le TNF (tumor necrosis factor) alpha est une cytokine dont la production est augmentée chez les femmes endométriosiques. Cette cytokine pourrait être au moins partiellement responsable de l'afflux de macrophages qui se produit chez les femmes atteintes de cette pathologie. En particulier, il a été supposé que l'attraction de la cytokine pour les macrophages activés est un des initiateurs clés de la sécrétion de facteur de croissance dans la cavité péritonéale, entraînant un environnement favorable pour l'implantation, la croissance et le développement de l'endométriose (107).

#### **r. Inhibiteurs de l'angiogénèse**

Plusieurs facteurs angiogéniques sont présents dans l'endomètre eutopique et ectopique. Le facteur le plus étudié est le VEGF, qui induit la croissance vasculaire précoce. Une étape thérapeutique serait d'essayer d'inhiber ces nouvelles structures vasculaires comme moyen d'empêcher développement de l'endométriose. Chez la souris, plusieurs anti-angiogéniques (endostatine, celecoxib, rosiglitazone) ont réduit le nombre et la taille des lésions endométriosiques (111). Une seule étude a été effectuée chez l'homme avec du thalidomide : on a observé un soulagement des douleurs (107).

#### **s. Inhibiteurs des matrix metalloprotéinases**

Les matrix metalloprotéinases (MMPs) sont une famille d'endopeptidases qui joue un rôle dans la dégradation et le turnover des protéines de la matrice extracellulaire. Leur action est régulée par des inhibiteurs spécifiques appelés "tissue inhibitors of metalloprotéinases " (TIMPs). L'action de ces enzymes dans l'endométriose est généralement régulée par les hormones stéroïdes : les œstrogènes sont connus pour augmenter les MMPs endométriales, et la progestérone supprime l'activité des MMPs. Le mécanisme d'action des MMPs et la régulation de leur activité sont complexes.

Une activité augmentée des MMPs a été décrite dans l'endométriose et l'on pense qu'elles jouent un rôle important dans la capacité de l'endomètre à envahir les tissus et à s'implanter. L'inhibition de ces enzymes pourrait être efficace dans l'inhibition du développement de l'endométriose. La valeur et la pertinence de cette approche dans l'endométriose doivent être évaluées (107).

#### **t. Pentoxifylline et immunomodulateurs**

La pentoxifylline est une molécule immunomodulatrice. Étant donné les nombreuses anomalies immunologiques décrites dans l'endométriose, on en attend une correction de la fonction immunitaire. Comme elle n'inhibe pas l'ovulation, la pentoxifylline présente l'avantage de pouvoir être utilisée en cas d'infertilité associée. Les doses varient de 400 à 1200 mg par jour. La molécule est très bien tolérée, avec pour effet indésirable majeur des douleurs gastriques. Une étude contre placebo avec 60 patientes a retrouvé un taux de grossesse de 31% à 12 mois sous pentoxifylline, contre 18.5% dans le groupe placebo. Cette différence n'était pas significative, mais intrigante : des études supplémentaires doivent être menées (107).

#### **u. Agonistes des récepteurs bêta des œstrogènes**

Il est clairement établi que l'endométriose est une maladie œstrogéno-dépendante. Cependant, on a récemment découvert que les œstrogènes ont deux récepteurs ER alpha et E bêta (112). Alors que ER alpha est clairement relié à la prolifération de l'endomètre, la fonction d'ER bêta n'est pas claire. Ce récepteur est exprimé dans une grande variété de tissus, incluant une grande partie du système immunitaire. Mais il est exprimé de façon minimale (quand il est exprimé) dans les tissus du système reproductif. L'ARNm de l'ER bêta est retrouvé dans le stroma endométrial, dans l'épithélium et dans les endométriomes, mais jusqu'à présent la protéine du récepteur n'a pas été retrouvée dans ces tissus. Néanmoins, en utilisant le modèle des souris avec des implants d'endométriose humaine, un agoniste ER bêta a permis de produire une régression des lésions (113). Plusieurs mécanismes possibles existent. Une explication pourrait être que les agonistes de l'ER bêta agissent comme immunomodulateurs intrapéritonéal chez la souris, favorisant la réponse immunologique à l'encontre des implants. Une seconde explication possible se tient dans la reconnaissance de l'ER bêta dans les cellules endothéliales de la vascularisation endométriale ; un effet antiangiogénique pourrait aussi expliquer la régression du tissu endométriosique chez la souris. Enfin il est également possible que les études futures infirmeront la présence d'ER bêta dans l'endométriose, avec la possibilité que le récepteur agisse dans la cellule en tant qu'inhibiteur de l'ER alpha, par dimérisation avec les molécules ER alpha pour former un faux substrat (107).

## CONCLUSION

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

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

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

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

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

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

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

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

## GLOSSAIRE

---

- **Endométriose externe** : Présence de tissu endométrial en dehors de l'utérus.
- **Endométriose interne** : Présence de tissu endométrial dans le myomètre (synonyme d'adénomyose).
- **Endométriose profonde** : Infiltration des espaces sous-péritonéaux et/ou des organes par les lésions endométriosiques.
- **Endométriome** : Kyste ovarien d'origine endométriosique.
- **Dyschésie** : Défécation difficile ou douloureuse.
- **Dysurie** : Miction difficile ou douloureuse.
- **Dysménorrhées** : Troubles de la menstruation, en particulier menstruations pénibles et douloureuses.
- **Dyspareunie** : Coït difficile ou douloureux chez la femme.
- **Hydronéphrose** : Dilatation du pelvis rénal et des calices rénaux avec compression du parenchyme rénal par accumulation d'urines dans ces organes du fait de l'obstruction des voies urinaires, ce qui entraîne la formation d'une tuméfaction fluctuante plus ou moins volumineuse.
- **Déidualisation** : Transformation des cellules du stroma endométrial.
- **Antigonadotrope** : Qui inhibe la sécrétion et/ou l'action des gonadotrophines.

## **LISTE DES TABLEAUX**

---

Tableau 1 : Distribution anatomique de l'endométriose chez des patientes opérées.

Tableau 2 : Classification révisée de l'AFS.

Tableau 3 : Classification FOATI du GEE.

Tableau 4 : Symptômes associés à l'endométriose en fonction de leur fréquence.

Tableau 5 : Sensibilité et spécificité du CA 125 selon les différents stades d'endométriose.

Tableau 6 : Taux de grossesse spontanée selon les stades de l'AFS.

Tableau 7 : AINS ayant l'AMM dans l'indication dysménorrhée.

Tableau 8 : Classification des progestatifs.

Tableau 9 : Progestatifs ayant une AMM dans le traitement de l'endométriose.

Tableau 10 : Progestatifs utilisés hors AMM dans le traitement de l'endométriose.

Tableau 11 : Classification des progestatifs en fonction de leur effet antigonadotrope.

Tableau 12 : Progestatifs à privilégier en cas d'endométriose.

Tableau 13 : Forme galénique du danazol.

Tableau 14 : Les agonistes de la GnRH ayant une AMM dans le traitement de l'endométriose.

Tableau 15 : Puissance relative et demi-vie des agonistes de la GnRH.

Tableau 16 : Les antagonistes de la LH-RH commercialisés en France.

Tableau 17 : Inhibiteurs de l'aromatase à l'étude dans le traitement de l'endométriose.

## LISTE DES FIGURES

---

Figure 1 : Les organes génitaux de la femme.

Figure 2 : Utérus au cours de la phase proliférative.

Figure 3 : Evolution des follicules au cours de la phase folliculaire.

Figure 4 : Evolution du corps jaune au cours de la phase lutéale.

Figure 5 : Endomètre au cours de la phase sécrétoire.

Figure 6 : Relations hormonales entre les organes de l'axe gonadotrope de la femme.

Figure 7 : Formule chimique de l'œstradiol.

Figure 8 : Formule chimique de la progestérone.

Figure 9 : Rôle de l'aromatase ovarienne.

Figure 10 : Représentation schématique d'un cycle sexuel.

Figure 11 : Synthèse des œstrogènes.

Figure 12 : Origine des œstrogènes dans les lésions endométriosiques.

Figure 13 : Aspect des lésions endométriosiques.

Figure 14 : Principales localisations de l'endométriose.

Figure 15 : Age des premiers symptômes pelviens.

Figure 16 : Incidence de l'allergie au pollen, de l'asthme et de la dermatite atopique chez les patientes endométriosiques par rapport à la population générale.

Figure 17 : Symptômes les plus couramment reportés dans l'endométriose.

Figure 18 : Personne ayant dit à la patiente endométriosique qu'il n'y avait aucun problème lors de l'évocation de symptômes de l'endométriose.

Figure 19 : Nombre de fois où le médecin a été consulté avant que le diagnostic ne soit établi.

Figure 20 : Arbre décisionnel des principaux symptômes de l'endométriose rencontrés en soins primaires (hors infertilité).

Figure 21 : Sites d'action des traitements de l'endométriose.

Figure 22 : Formule chimique de la progestérone.

Figure 23 : Formule chimique de la chlormadinone.

Figure 24 : Formule chimique du nomégestrol.

Figure 25 : Formule chimique de la noréthistérone.

Figure 26 : Mécanisme d'action de la progestérone et de ses agonistes.

Figure 27 : Formule du danazol.

Figure 28 : Séquence en amino-acides de la GnRH et de ses principaux agonistes.

Figure 29 : Evolution (en %) de la masse osseuse chez 6 femmes traitées par 3.75 mg de leuproréline ou 800 mg de danazol.

Figure 30 : Séquence en aminoacides de la GnRH et de ses principaux antagonistes.

Figure 31 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'aromatase.

Figure 32 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'aromatase dans l'endométriose.

Figure 33 : Mécanisme d'action des SPRMs.

Figure 34 : L'activité agoniste-antagoniste relative des modulateurs des récepteurs de la progestérone.

# BIBLIOGRAPHIE

---

**1. SCHENCKERY J., PUNGIER V.**

La contraception hormonale.

*Le moniteur des pharmacies, cahier II, n°2556, 6/11/04*

**2. VACHERET N.**

L'appareil génital féminin.

[http://spiral.univ-](http://spiral.univ-lyon1.fr/polycops/HistologieFonctionnelleOrganes/GenitalFeminin/TexteP3.html#tractus)

[lyon1.fr/polycops/HistologieFonctionnelleOrganes/GenitalFeminin/TexteP3.html#tractus](http://spiral.univ-lyon1.fr/polycops/HistologieFonctionnelleOrganes/GenitalFeminin/TexteP3.html#tractus)

**3. WASSEF Y.**

Histologie de l'appareil reproducteur de la femme.

[http://courseweb.edteched.uottawa.ca/medicine-](http://courseweb.edteched.uottawa.ca/medicine-histology/Fran%C3%A7ais/Repro/femmeintern/femaleint-3.htm)

[histology/Fran%C3%A7ais/Repro/femmeintern/femaleint-3.htm](http://courseweb.edteched.uottawa.ca/medicine-histology/Fran%C3%A7ais/Repro/femmeintern/femaleint-3.htm)

**4. DE TOURRIS H., HENRION R., DELECOUR M.**

Gynécologie et obstétrique.

*6<sup>e</sup> édition. Paris, 1994. 671p.*

**5. WELSCH Ulrich.**

Atlas d'histologie.

*Première édition. Tournay : éditions médicales internationales, 2002. 260p.*

**6. ANONYME**

L'appareil génital féminin.

[http://www.diffu-sciences.com/pages/med\\_acces/encyclo/18\\_ap\\_genital\\_fem.html](http://www.diffu-sciences.com/pages/med_acces/encyclo/18_ap_genital_fem.html)

**7. BOURBONNAIS Gilles**

Le système reproducteur, université de Laval.

<http://www.dgpc.ulaval.ca/bio90192/chap7/chap7.pdf>

**8. VINCENT P.**

Le corps humain : anatomie, physiologie, hygiène.

*Paris : Vuibert, 1974, 296p.*

**9. ANONYME**

[http://www.ulb.ac.be/sciences/biolhc/chap02/chap10/atlas\\_RF30.html](http://www.ulb.ac.be/sciences/biolhc/chap02/chap10/atlas_RF30.html)

**10. FURELAUD G., CALVINO B., HERVE J.C.**

L'axe gonadotrope chez la femme.

<http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/cybernetique/04femme.htm>

**11. ANONYME**

La reproduction, cours de PCEM2, Lyon.

<http://lyon-sud.univ-lyon1.fr/P2/Physio-LK/Reproduction.pdf>

**12. SILBERNAGEL S., DESPOPOULOS A.**

Atlas de poche de physiologie.

3è édition. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2001. 436p.

**13. AMICE J.**

L'appareil reproductif féminin. Cours d'histologie de PCEM1 à Brest.

[http://cours.univ-brest.fr/UFR-Medecine/Pcem1/Histo/Amice/HistoSpeciale/Areprof\\_c.pdf](http://cours.univ-brest.fr/UFR-Medecine/Pcem1/Histo/Amice/HistoSpeciale/Areprof_c.pdf)

**14. ANONYME**

Hormones of the reproductive system.

<http://users.rcn.com/jkimball.ma.ultranet/BiologyPages/S/SexHormones.html>

**15. HERON JF.**

Cours de médecine. Centre François Baclesse, Caen.

<http://www.oncoprof.net>

**16. ANONYME**

Régulation hormonale de la fonction de reproduction chez les mammifères.

[http://home.tiscali.be/jp.boseret/regul\\_hormo.htm](http://home.tiscali.be/jp.boseret/regul_hormo.htm)

**17. BELAISCH J., AUDEBERT A., BROSENS I., CANIS M., ADESS J.G., ALLART J.P., AUBRIOT F.X.**

L'endométriose.

Paris : Masson, 1999, 278 p.

**18. MARCHINO G., GENNARELLI G., ENRIA R., BONGIOANNI F., LIPARI G., MASSOBRIO M.**

Diagnosis of pelvic endometriosis with use of macroscopic versus histologic findings.

*Fertility and sterility*, 2005, 84, (1) : 12-15.

**19. AFSSAPS**

Les traitements médicamenteux de l'endométriose génitale. 2005.

<http://agmed.sante.gouv.fr/>

**20. AUDEBERT A.**

Les endométrioses, 1995.

<http://www.gyneweb.fr/sources/gyngene/endomet/sommaire.html>

**21. CHARRIER F.**

Influence de l'endométriose sur l'évolution des grossesses.

*Mémoire de sage-femme : Nantes : 2003, 104 p.*

**22. HOWARD F.**

Pelvic pain: diagnosis and management.

*Philadelphia: Lippincott Williams et Wilkins, 2000, 529 p.*

**23. ARYA P., SHAW R.**

Endometriosis: current thinking.

*Current obstetrics and gynaecology*, 2005, 15: 191-198.

- 24. BULLETTI C., DE ZIEGLER D., STEFANETTI M., CINCINELLI E., PELOSI E., FLAMIGNI C.**  
Endometriosis: absence of recurrence in patients after endometrial ablation.  
*Human reproduction*, 2001, 16, (12): 2676-2679.
- 25. VINATIER D., ORAZI G., COSSON M., DUFOUR P.**  
Theories of endometriosis.  
*European journal of obstetrics and gynecology and reproductive biology*, 2001, 96: 21-34.
- 26. OLIVE D.L., SCHWARTZ L.**  
Endometriosis.  
*The New England Journal of Medicine*, 1993, 328, (24): 1759-1769.
- 27. NAP A., GROOTHUIS P., DEMIR A., EVERS J., DUNSELMAN G.**  
Pathogenesis of endometriosis.  
*Best practice and research clinical obstetrics and gynaecology*, 2004, 18: 233-244.
- 28. ZEITOUN K.M., BULUN S.E.**  
Aromatase: a key molecule in the pathophysiology of endometriosis and a therapeutic target.  
*Fertility and sterility*, 1999, 72, (6): 961-969.
- 29. EBERT A., BARTLEY J., DAVID M.**  
Aromatase inhibitors and cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors in endometriosis: New questions-Old answers ?  
*European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 2005, 122: 144-150.
- 30. BULUN S.E., YANG S., FANG Z., GURATES B., TAMURA M., ZHOU J., SEBASTIAN S.**  
Role of aromatase in endometrial disease.  
*Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2001, 79: 19-25.
- 31. AMSTERDAM L., GENTRY W., JOBANPUTRA S., WOLF M., RUBIN S., BULUN S.E.**  
Anastrozole and orale contraceptives: a novel treatment for endometriosis.  
*Fertility and Sterility*, 2005, 84, (2): 300-304.
- 32. GRIMAUD N., ROBERT S.**  
Œstrogènes, progestatifs.  
*Cours de 3ème année de pharmacie à Nantes, 2002-2003, module reproduction et hormones.*
- 33. BULUN S.E., IMIR G., UTSUNOMIYA H., THUNG S., GURATES B., TAMURA M., LIN Z.**  
Aromatase in endometriosis and uterine leiomyomata.  
*Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2005, 95: 57-62.
- 34. RINIERI C.**  
Qu'est-ce que l'endométriose ?  
*Le moniteur des pharmacies*, 2003, 2500, II: 6-8.

- 35. HULL L, CHARNOCK-JONES S., CHAN C., BRUNER-TRAN K., OSTEEEN K, TOM B., FAN T., SMITH S.**  
Antiangiogenic agents are effective inhibitors of endometriosis.  
*The journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2003, 88, (6): 2889-2899.
- 36. MATALLIOTAKIS I.M., GOUMENOU A.G., KOUMANTAKIS G.E., NEONAKI M.A., KOUMANTAKIS E.E., DIONYSSOPOULOU E, ATHANASSAKIS I, VASSILIADIS S.**  
Serum concentrations of growth factors in women with and without endometriosis: the action of anti-endometriosis medicines.  
*International immunopharmacology*, 2003, 3: 81-89.
- 37. ANONYME**  
Endométrieuse  
[http://perso.wanadoo.fr/fivnat.fr/plus\\_endometriose.htm](http://perso.wanadoo.fr/fivnat.fr/plus_endometriose.htm)
- 38. CHAPRON C., DUBUISSON J., FOULOT H., JACOB S., VIEIRA M., BARAKAT H., FAUCONNIER A.**  
L'endométriose pelvienne profonde: prise en charge thérapeutique et proposition d'une "classification chirurgicale".  
*Gynécologie obstétrique et stérilité*, 2003, 31: 197-206.
- 39. ANONYME**  
Endométrieuse  
<http://www.educ.necker.fr/cours/gyneco/Html/ENDOMETRIOSE.htm>
- 40. ABBARA Aly**  
L'endométriose  
[http://www.aly-abbara.com/livre\\_gyn\\_obs/termes/endometriose/endometriose.htm](http://www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/termes/endometriose/endometriose.htm)
- 41. OLIVE D.L., PRITTS E.**  
Treatment of endometriosis.  
*The new england journal of medicine*, 2001, 345, (4): 266-273.
- 42. ANONYME**  
<http://www.gineco.com.br/images/endometriose.jpg>
- 43. REDWINE D.**  
Ovarian endometriosis: a marker for more extensive pelvic and intestinal disease.  
*Fertility and sterility*, 1999, 72, (2): 310-315.
- 44. VIGANO P., PARAZZINI F., SOMIGLIANA E., VERCELLINI P.**  
Endometriosis: epidemiology and aetiological factors.  
*Best practice and research clinical obstetrics and gynaecology*, 2004, 18, (2): 177-200.
- 45. BALLWEG M.**  
Impact of endometriosis on women's health: comparative historical data show that the earlier the onset, the more severe the disease.  
*Best practice and research clinical obstetrics and gynaecology*, 2004, 18, (2): 201-218.

- 46. SINAII N, CLEARY S.D., BALLWEG M.L., NIEMAN L.K., STRATTON P.**  
High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis.  
*Human reproduction*, 2002, 17, (10): 2715-2724.
- 47. HEMMINGS R., RIVARD M., OLIVE D.L., POLIQUIN-FLEURY J., GAGNE D., HUGO P., GOSSELIN D.**  
Evaluation of risk factors associated with endometriosis.  
*Fertility and sterility*, 2004, 81, (6): 1513-1521.
- 48. VERCELLINI. P., DE GIORGI O., AIMI G., PANAZZA S., UGLIETTI A., CROSSIGNANI P.G.**  
Menstrual characteristics in women with and without endometriosis.  
*Obstetrics and gynecology*, 1997, 90, (2): 264-268.
- 49. MISSMER S., HANKINSON S.E., SPIEGELMAN D., BARBIERI R.L., MALSPEIS S., WILLET W.C., HUNTER D.J.**  
Reproductive history and endometriosis among premenopausal women.  
*Obstetrics and gynecology*, 2004, 104, (5): 965-974.
- 50. MOEN M., SCHEI B.**  
Epidemiology of endometriosis in a Norwegian county.  
*Acta obstetrica et gynecologica scandinavica*, 1997, 76: 559-562.
- 51. ANONYME.**  
Actualité en contraception et ménopause: DIU hormonal au lévonorgestrel: perspectives thérapeutiques.  
*Le quotidien du médecin*, 2005.
- 52. DE FELIP E.**  
Dioxin like compounds and endometriosis: a study on Italian and Belgian women of reproductive age.  
*Toxicology letters*, 2004, 150: 203-209.
- 53. FERRORO S., ANSERINI P., REMORGIDA V., RAGNI N.**  
Body mass index in endometriosis.  
*European journal of obstetrics and gynecology and reproductive biology*, 2005, 121: 94-98.
- 54. HEDIGER M., HARTNETT H., BUCK-LOUIS G.**  
Association of endometriosis with body size figure.  
*Fertility and sterility*, 2005, 84, (5): 1366-1374
- 55. TRELOAR S., O'CONNOR D., O'CONNOR V., MARTIN N.**  
Genetic influences on endometriosis in an Australian twin sample.  
*Fertility and sterility*, 1999, 71, (4): 701-710.
- 56. BARGOIN V.**  
Endométriose: le risque familial est chiffré.  
*Le quotidien du médecin*, 2002, 7076.

**57. STEFANSSON H.**

Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis.

*Human reproduction*, 2002, 17, (3): 555-559.

**58. SIMPSON J.**

Where are the genes that cause endometriosis?

*Society for gynecologic investigation*, 2005, 12, (3): 143-144.

**59. MISSMER S., HANKINSON S., SPIEGELMAN D., BARBIERI R., MICHELS K., HUNTER D.**

In utero exposures and the incidence of endometriosis.

*Fertility and sterility*. 2004, 82, (6): 1501-1508.

**60. FEDELE L., BIANCHI S., BOCCIOLONE L., DI NOLA G., PARAZZINI F.**

Pain symptoms associated with endometriosis.

*Obstetrics and gynecology*, 1992, 79: 767-769.

**61. FAUCONNIER A.**

Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis.

*Fertility and sterility*, 2002, 78: 719-726.

**62. FERNANDEZ H., CHAPRON C., POULY J.L.**

Traité de gynécologie.

Paris: Flammarion, 2005, 571 p.

**63. ANTOINE J M.**

Infertilité et endométriose profonde. e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2004, 3, (1): 14-16.

[http://www.bium.univ-paris5.fr/acad-chirurgie/ememoires/005\\_2004\\_3\\_1\\_14x16.pdf](http://www.bium.univ-paris5.fr/acad-chirurgie/ememoires/005_2004_3_1_14x16.pdf)

**64. NISOLLE M.**

Physiopathologie de l'endométriose.

*Journée AMP de l'hôpital tenon*, 2002.

<http://www.s-m-r.org/prod/data/congres/others/Tenon062002/sommaire.htm>

**65. KONINCKS P.R.**

Is mild endometriosis a condition occurring intermittently in all women?

*Human Reproduction*, 1994, 9: 2202-2205.

**66. ANONYME**

Endofrance, association française de lutte contre l'endométriose

<http://www.endofrance.org/>

**67. GIUDICE L., KAO L.**

Endometriosis.

*The lancet*, 2004, 364: 1789-99.

**68. LOSTIE-SIMONNET R.**

Intérêt de la coelioscopie dite de "second-look" dans la prise en charge des endométrioses de stades III et IV associés à une infécondité.

*Thèse de médecine, qualification gynécologie-obstétrique, Nantes, 1997, 137p.*

**69. BALLEYGUIER C.**

Imagerie de l'endométriose.

*Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*, 2003, 32: 4S5-4S10

**70. AUDEBERT A.**

Endométriose stade III et IV : implications physiopathologiques, cliniques et thérapeutiques.

*Journal de gynécologie, d'obstétrique et de biologie de la reproduction*, 2003, 32: 4S15-4S19.

**71. CANIS M.**

Le diagnostic coelioscopique de l'endométriose.

<http://www.fr.tentelemed.com/CICE/5%20ENDOMETRIOSE/francais/endomet2.html>

**72. KENNEDY S., BERQVIST A., CHAPRON C., D'HOOGHE T., DUNSELMAN G., GREB R., HUMMELSHOJ L., PRENTICE A., SARIDOGAN E.**

ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis.

*Human reproduction*, 2005, 20, (10): 2698-2704.

**73. MEYRUEIX S.**

L'endométriose externe génitale: traitement et place des agonistes de la LH-RH.

*Thèse de pharmacie: Bordeaux: 13.01.1995, 82 p.*

**74. BIANCHI M., MACAYA R., DURRUTY G., MANZUR A.**

Correlation between CA-125 marker and severity of pelvic endometriosis.

*Revista medica de chile*, 2003, 131, (4): 367-72.

**75. MOL B., BAYRAM N., LIJMER J., WIEGERINCK M., BONGERS M., VAN DER VEEN F., BOSSUYT P.**

The performance of CA 125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis.

*Fertility and sterility*, 1998, 70, (6): 1101-1108.

**76. KAFALI H., ARTUC H., DEMIR N.**

Use of CA 125 fluctuation during the menstrual cycle as a tool in the clinical diagnosis of endometriosis: a preliminary report.

*European journal of obstetrics and gynecology and reproductive biology*, 2004, 116: 85-88.

**77. PEDRO X., BEIRES J., MARTINEZ DE OLIVEIRA J.**

Are we employing the most effective CA 125 and CA 19-9 cut-off values to detect endometriosis ?

*European journal of obstetrics and gynecology and reproductive biology*, 2005, 1-2.

**78. BEDAIWY M., FALCONE T.**

Laboratory testing for endometriosis.

*Clinica chimica acta*, 2004, 340: 41-56.

**79. BEDAIWY M.A., FALCONE T., SHARMA R.K., GOLDBERG I.M., ATTARAN M., NELSON D.R., AGARWAL A.**

Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial.

*Human reproduction*, 2002, 17, (2): 426-431.

**80. VALLOIS B.**

Source de dysménorrhée intense, l'endométriose touche aussi l'adolescente.  
*Le quotidien du médecin, 2004, 7651.*

**81. CANIS M.**

Endométriose profonde: plaidoyer pour l'écoute des patientes et pour le toucher vaginal.  
*Gynécologie obstétrique et stérilité, 2003, 31: 893-894.*

**82. DUBUISSON J.B., CHAPRON C., BOUQUET DE JOLINIÈRE I.**

L'endométriose.  
*Paris: Arnette Blackwell S.A., 1995, 140p.*

**83. SCHENKEN R.S., MALINAK L.R.**

Conservative surgery versus expectant management for the infertile patient with endometriosis.  
*Fertility and sterility, 1982: 37-183.*

**84. PAULSON J.D., ASMAR P., SAFFAN D.**

Mild and moderate endometriosis, comparison of treatment modalities for infertile couples.  
*The journal of reproductive medicine , 1991,36: 151-155.*

**85. LECURU F.**

Non univoque, le traitement de l'endométriose dépend de nombreux facteurs.  
*Le quotidien du médecin, 1999, 6613.*

**86. ARCHIMEDE L.**

Endométriose: la comorbidité est fréquente.  
*Le quotidien du médecin, 2002, 7186.*

**87. ROZENBAUM H.**

Les progestatifs.  
*Paris: eska, 2002. 271p*

**88. TEIRNEY R., PRENTICE A.**

The medical management of endometriosis.  
*Reviews in gynaecological practice, 2002: 91-98.*

**89. HOCKE C.**

Endométriose: quelle place pour le traitement médical ? 2005,  
<http://www.jpgtarbes.com/detail/archives/2005Hocke01.pdf>

**90. HAS : Haute Autorité de santé.**

La ménopause.  
<http://www.has-sante.fr/has/transparence/htm/fiches99/5132c.htm>

**91. ANONYME.**

[http://moldb.nih.gov/jp/gif/Chlormadinone\\_Acetate.gif](http://moldb.nih.gov/jp/gif/Chlormadinone_Acetate.gif)

**92. DOROSZ P.**

Guide pratique des médicaments  
25<sup>ème</sup> édition. Paris: Maloine, 2005, 1880p.

**93. SPITZ I.**

Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators: an overview.  
*Steroids*, 2003, 6, (8): 981-993.

**94. CHABBERT-BUFFET N., SCHATZ B., AZOULAY-BARJONET C., DARAI E., DUBERNARD G., BARRANGER E., THOMASSIN I., BAZOT M., NASSAR-SLABA J., CORTEZ A., UZAN S.**

Actualités de la prise en charge de l'endométriose.  
*La revue du Praticien Gynécologie et Obstétrique*, 2005, 94: 37-41.  
<http://www.33docpro.com/>

**95. AUDEBERT A.**

Traitements médicamenteux de l'endométriose.  
*La revue du praticien*, 1999, 49: 269-275.  
<http://www.paris-nord-sftg.com/rev.pres.endometriose.traitement.medical.00.04.htm>

**96. ANONYME**

<http://www9.plala.or.jp/someya/tsukuba/images/danazol.gif>

**97. COMPENDIUM SUISSE DES MEDICAMENTS.**

Le danatrol.  
<http://www.kompendium.ch/Search.aspx?lang=fr>

**98. TENENBAUM M.**

Le danazol: mode d'action et effets indésirables.  
*Thèse pour le diplôme de docteur en médecine: Nancy: 1986. 128p.*

**99. IGARASHI M., IIZUKA M., ABE Y., IBUKI Y.**

Novel vaginal danazol ring therapy for pelvic endometriosis, in particular deeply infiltrating endometriosis.  
*Human reproduction*, 1998, 13, (7): 1952-1956.

**100. COBELLIS L., RAZZI S., FAVA A., SEVERI F., IGARASHI M., PETRAGLIA F.**  
A danazol-loaded intra-uterine device decreases dysmenorrhea, pelvic pain, and dyspareunia associated with endometriosis.  
*Fertility and Sterility*, 2004, 82, (1): 239-240.

**101. AFSSAPS.**

Les traitements médicamenteux du fibrome utérin. 2004.  
<http://agmed.sante.gouv.fr/>

**102. AUDEBERT A.**

Endométriose: l'add-back therapy en pratique.  
*19è journées pyrénéennes de gynécologie*, 2005.  
<http://www.jpgetarbes.com/detail/archives/2005Audebert01.pdf>

**103. BARBIERI RL.**

Hormonal treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis.  
*American journal of obstetrics and gynecology*, 1992, 166; 740-745.

**104. COMPENDIUM SUISSE DES MEDICAMENTS.**

Decapeptyl®.

<http://www.kompendum.ch/Search.aspx?lang=fr>

**105. VIDAL 2006**

**106. BAUDRY S.**

Les antagonistes de la GnRH: utilisation dans les protocoles de fécondation in vitro.

*Thèse de pharmacie: Nantes: 5.01.04, 109 p.*

**107. OLIVE D., LINDHEIM S., PRITTS E.**

New medical treatment for endometriosis.

*Best practice and research clinical obstetrics and gynaecology, 2004, 18, (2): 319-328.*

**108. LE BERRE L.**

Le cancer du sein: hormonothérapie et essais thérapeutiques.

*Thèse de pharmacie: Nantes: 7.06.05. 195 p*

**109. VIGNALI M., INFANTINO M., MATRONE R., CHIDO I., SOMIGLIANA E., BUSACCA M., VIGANO P.**

Endometriosis: novel etiopathogenetic concepts and clinical perspectives.

*Fertility and Sterility, 2002, 78, (4): 665-678.*

**110. CHABBERT-BUFFET N., BOUCHARD P.**

Utilisation clinique des modulateurs sélectifs du récepteur de la progestérone (SPRMs).

<http://www.performances-medicales.com/>, 2004.

**111. LEVINE Z., EFSTATHIOU J.A., SAMPSON D.A. et al.**

Angiogenesis inhibitors suppress endometriosis in a murine model.

*Journal of the society for gynecologic investigation, 2002, 9: 264.*

**112. KUIPER GG., ENMARK E., PELTO-HUIKKO M., NILSSON S., GUSTAFSSON J-A.**

Cloning of a novel estrogen receptor expressed in rat prostate and ovary.

*Proceedings of the national academy of sciences, 1996, 93: 5295-5230*

**113. HARRIS H., BRUNER TRAN K.L., ZHANG X., OSTEN K.G., LYTTLE C.R.**

A selective estrogen receptor  $\beta$  agonist causes lesion regression in an experimentally induced model of endometriosis.

*Human Reproduction, 2005, 20, (4): 936-941*

**Nom – Prénoms :** CHAPELAIN, Line, Maud

**Titre de la Thèse :** L'endométriiose externe : place des traitements médicamenteux actuels et perspectives d'avenir.

### Résumé de la thèse

: L'endométriiose génitale externe est une pathologie gynécologique courante. Les douleurs et l'infertilité qu'entraîne cette pathologie peuvent être traitées. Les différentes possibilités de prise en charge, médicamenteuses ou chirurgicales, ont conduit l'AFSSAPS à émettre des recommandations de bonnes pratiques, en fonction du contexte clinique, en 2005. A l'heure actuelle, les traitements médicamenteux occupent une place modérée dans l'arsenal thérapeutique, avec une efficacité sur les symptômes douloureux uniquement, au prix d'une tolérance souvent médiocre au long cours. Ainsi certains traitements à l'étude semblent très prometteurs, en l'attente d'études complémentaires.

---

### MOTS CLES :

- ENDOMETRIOSE
  - PROGESTATIFS
  - AGONISTES DE LA GNRH
  - ANTAGONISTES DE LA GNRH
  - INHIBITEURS DE L'AROMATASE
- 

### JURY :

**PRESIDENT :** Mr. Jean-Marie BARD, Professeur de Biochimie  
Faculté de Pharmacie de Nantes

**ASSESEURS :** Mme Delphine CARBONNELLE, Maître de Conférences en Physiologie  
Faculté de Pharmacie de Nantes  
Mme Nicole GRIMAUD, Maître de Conférences en Pharmacologie  
Faculté de Pharmacie de Nantes  
Mme Cynthia ROLAND, Docteur en Pharmacie  
11, rue de l'allouée 44000 Nantes

**Adresse de l'auteur :** 2, rue des judelles  
44118 La Chevrolière