



**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS**

**UNIVERSITÉ DE TOURS**

**Faculté de Pharmacie « Philippe – Maupas »**

Année 2025-2026

N° 62

**THÈSE D'EXERCICE**

**pour le**

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

Fleur PAULIN

**PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 13 juillet 2026**

**DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE DE L'ENDOMÉTRIOSE 2024**

JURY :

Président : Mme ENGUEHARD-GUEIFFIER Cécile, Professeur d'université, Faculté de pharmacie Philippe-Maupas (Tours)

Membres :

- Mr ROUDIERE Pierre, Pharmacien titulaire d'officine (Saint-Paterne Racan)
- Mme BERTIN Delphine, Ex-pharmacienne officinale en reconversion professionnelle (Pontlevoy)
- Mme BOUDESOCQUE-DELAYE Leslie, Professeur d'université, Faculté de pharmacie Philippe-Maupas (Tours)

**ANNEE : 2025 - 2026**

**Directeur : Pr Denys BRAND**

**Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE**

**Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Amélie FOUCAULT, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie**

## **ENSEIGNANTS**

### **17 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ**

|                     |               |                                                     |
|---------------------|---------------|-----------------------------------------------------|
| ALLARD-VANNIER      | Emilie        | PHARMACIE GALENIQUE                                 |
| ALLOUCHI            | Hassan        | CHIMIE PHYSIQUE                                     |
| BOUDESOCQUE-DELAYE  | Leslie        | PHARMACOGNOSIE                                      |
| BRAND               | Denys         | MICROBIOLOGIE                                       |
| BRAIBANT            | Martine       | MICROBIOLOGIE                                       |
| CHEVALIER           | Stéphane      | BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE                    |
| CHOURPA             | Igor          | CHIMIE ANALYTIQUE                                   |
| CLASTRE             | Marc          | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE            |
| DENEVAULT           | Caroline      | CHIMIE THERAPEUTIQUE                                |
| DIMIER-POISSON      | Isabelle      | PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI- |
| DUMAS               | Jean-François | BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE                   |
| ENGUEHARD-GUEIFFIER | Cécile        | CHIMIE THERAPEUTIQUE                                |
| MAHEO               | Karine        | PHYSIOLOGIE                                         |
| MUNNIER             | Émilie        | PHARMACIE GALENIQUE                                 |
| TAUBER              | Clovis        | BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE                       |
| VELGE-ROUSSEL       | Florence      | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE                             |
| VIAUD-MASSUARD      | Marie-Claude  | CHIMIE ORGANIQUE                                    |

### **6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS**

|           |          |                                                |
|-----------|----------|------------------------------------------------|
| ANTIER    | Daniel   | PHARMACIE CLINIQUE                             |
| ARLICOT   | Nicolas  | BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE                  |
| EMOND     | Patrick  | BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE                  |
| GIRAudeau | Bruno    | SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie |
| LANOTTE   | Philippe | MICROBIOLOGIE                                  |
| POUPLARD  | Claire   | HEMATOLOGIE                                    |

### **2 PROFESSEURS ÉMERITES**

|          |         |               |
|----------|---------|---------------|
| BARIN    | Francis | MICROBIOLOGIE |
| THIBault | Gilles  | IMMUNOLOGIE   |

### **30 MAITRES DE CONFÉRENCES**

|                |           |                                          |
|----------------|-----------|------------------------------------------|
| AUBREY         | Nicolas   | BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE         |
| BESSON         | Pierre    | PHYSIOLOGIE                              |
| BIRER-WILLIAMS | Caroline  | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE |
| BORDY          | Romain    | PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE              |
| BREDELOUX      | Pierre    | PHARMACOLOGIE                            |
| DAVID          | Stéphanie | PHARMACIE GALENIQUE                      |

DEBIERRE-GROCKIEGO  
DELAYE  
DOUZIECH-EYROLLES  
GERMON  
GLEVAREC  
HERVE-AUBERT  
JUSTE  
LAJOIE  
LANNOY  
LANOUE  
MARC  
MAVEL  
OUDIN  
POUPET  
PASQUALIN  
PRIE  
SAHLI  
SIEROCKI  
SOUCE  
VERCOUILLIE  
VERGER  
VERGOTE  
VIERRON  
ZHANG

Françoise  
Pierre-Olivier  
Laurence  
Stéphanie  
Gaëlle  
Katel  
Matthieu  
Laurie  
Damien  
Arnaud  
Jillian  
Sylvie  
Audrey  
Cyril  
Côme  
Gildas  
Ramla  
Pierre  
Martin  
Johnny  
Alexis  
Jackie  
Emilie  
Bei-Li

PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-  
CHIMIE THERAPEUTIQUE  
AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE  
PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-  
BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE  
CHIMIE ANALYTIQUE  
PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-  
IMMUNOLOGIE  
GALENIQUE  
BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE  
BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES  
CHIMIE THERAPEUTIQUE  
BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE  
BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE  
PHARMACOLOGIE  
CHIMIE ORGANIQUE  
PHARMACOGNOSIE  
CHIMIE ORGANIQUE  
CHIMIE ANALYTIQUE  
BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE  
PHARMACIE GALENIQUE  
AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE  
SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE  
PHARMACOLOGIE

### 1 MAST

CAMUS GABRIEL

Mathilde

*Filière Officine*

### 2 EAST

CHOTTIN  
SENECHAL

Emilie  
Olivier

*Pharmacologie*  
*Pharmacologie*

### 5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD  
FOUCAULT  
MARLET  
POUPIN  
VEYRAT DUREBEX

Laura  
Amélie  
Julien  
Pierre  
Charlotte

PHARMACIE CLINIQUE  
HEMATOLOGIE  
MICROBIOLOGIE  
SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE  
BIOCHIMIE CLINIQUE

### 3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD  
DOUEZ  
TULOUP

Pierre  
Emmanuel  
Vianney

IMMUNOLOGIE  
PHARMACIE GALENIQUE  
PHARMACIE CLINIQUE

### 2 ATER

DUSSART

Romain

CHIMIE ANALYTIQUE

|          |      |                               |
|----------|------|-------------------------------|
| PIATELLI | Emma | MICROBIOLOGIE - BACTERIOLOGIE |
|----------|------|-------------------------------|

**1 PRAG**

|                 |       |         |
|-----------------|-------|---------|
| WALTERS-GALOPIN | Susan | ANGLAIS |
|-----------------|-------|---------|

**1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT**

|             |         |         |
|-------------|---------|---------|
| SAA GERBIER | Soledad | ANGLAIS |
|-------------|---------|---------|

**3 CHARGÉS DE RECHERCHE**

|          |              |       |
|----------|--------------|-------|
| EPARDAUD | Mathieu      | INRAE |
| MEVELEC  | Marie-Noëlle | INRAE |
| MOIRE    | Nathalie     | INRAE |

Mise à jour - septembre 2024



## SERMENT DE GALIEN

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

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

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

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

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

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

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

*De coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

Date : 13/07/2026

L'étudiant

PAULIN Fleur

Le Doyen de la Faculté  
Professeur Denys BRAND

# Remerciements

**A Madame la Présidente,**

**Mesdames et Monsieur les membres du jury,**

Je tiens à remercier Madame Enguehard-Gueiffier Cécile, directrice et présidente de cette thèse, pour m'avoir accompagnée lors de sa rédaction, et m'avoir transmis votre savoir et vos précieux conseils. Je suis très reconnaissante du temps que vous avez consacré à la lecture ainsi qu'à l'évaluation de ce travail et de votre disponibilité tout au long de l'écriture.

Je remercie chaleureusement l'ensemble des membres du jury, Madame Boudesocque-Delaye Leslie, Madame Bertin Delphine et Monsieur Roudière Pierre pour leur présence aujourd'hui et pour l'attention portée à ce travail.

**A ma famille,**

Les mots ne suffiront jamais assez pour remercier mes parents, qui m'ont permis de réaliser mon objectif professionnel. C'est avec une émotion toute particulière que j'écris ces quelques lignes, car sans eux, sans leurs encouragements et leurs motivations quotidiennes, l'aboutissement de ces années de travail n'aurait pas été possible.

Merci à toi, papa, qui as toujours su trouver les mots justes et m'aider à relativiser dans les moments durs ; merci d'avoir combattu cette maladie sans jamais rien lâcher et d'être le merveilleux père que tu es.

Merci à toi, maman, pour la fierté que je lis dans ton regard, pour m'avoir accompagnée dans les moments de doutes et d'avoir toujours cru en moi. Je suis fière d'être ta fille et de te rendre, aujourd'hui, un peu de ce que tu m'as donné.

Je remercie également mes deux petites sœurs, qui ont toujours cru en moi et qui ont su me faire rire dans les pires moments.

Merci à toi, Léane, l'infirmière au grand cœur, dévouée pour son entourage, qui ne maîtrise pas toujours les expressions françaises, qui est parfois tête en l'air mais qui ne m'a jamais oubliée. Ton soutien, ta bienveillance et tes moments d'écoute me font prendre conscience de la chance que j'ai d'avoir une sœur comme toi.

Merci à toi, Maëlle, qui participes à mes moments de folie, qui acceptes de m'entendre râler et qui est toujours présente pour me changer les idées. Je suis très reconnaissante d'être

la grande sœur d'un petit (ou grand) bout de femme comme toi, et je te le promets, tes études supérieures seront géniales !

Un grand merci à mes oncles, tantes, cousins et cousines, pour votre soutien, votre affection m'ayant portée depuis toujours et votre intérêt porté à mon projet professionnel.

Une mention spéciale pour mes grands-parents qui m'ont soutenue tout le long de ma scolarité, et plus précisément pour toi papi, qui n'est plus là pour le voir, mais : J'AI REUSSI, JE VAIS DEVENIR DOCTEURE EN PHARMACIE !

#### **A mon amour,**

A toi, Arthur, merci d'avoir partagé avec moi bien plus que ces années de pharmacie. Tu as su être un partenaire de révisions, un allié dans les moments difficiles tant sur le plan professionnel que personnel, un rayon de soleil qui a toujours su trouver les bons mots pour me motiver et un binôme se comprenant en un seul regard et avec une alchimie toute particulière.

#### **A mes copains, copines,**

A ceux qui ont toujours été là, depuis la plus tendre enfance, avec qui j'ai réalisé les 400 coups. Merci à Flavie, Albane et Alexis de m'avoir permis de grandir, rire, et découvrir la vie à vos côtés. Je garde précieusement tous ces moments partagés qui ne s'effaceront pas malgré le temps et la distance.

A ceux rencontrés durant ces années de pharmacie, qui ont su être présents pour chaque moment important, pour les rires, les pleurs, les soirées, les partiels.... En espérant profondément que tous ces moments perdurent et que je puisse garder en moi, la force mentale de Cassandre, la générosité de Louis-Marie, la joie de vivre d'Audrey, la tendresse de Noëlie, la bienveillance de Valentine et la gentillesse de Camille.

A ceux liés par l'associatif, par le tutorat de pharmacie, avec qui la coopération et le travail d'équipe a permis de faire naître un grand nombre de projets mais aussi une grande et

belle amitié. Merci à Laetitia pour sa sincérité, à Orane pour son empathie, à Cléa pour son humour et à Antho pour son altruisme.

Et bien évidemment, un immense merci à Carré ... euh Baptiste (pour être professionnelle), qui sait déjà tout et qui m'a permis de savoir définir le terme meilleur ami. Tu as su croire en moi, souvent plus que moi-même, me faire rire quand tout semblait compliqué et me rappeler que je n'étais jamais seule. Ta loyauté, ton écoute, ton côté chipie et ton amitié sont des cadeaux précieux que j'espère conserver de longues années encore.

#### **A nous toutes souffrant d'endométriose,**

Je souhaite vous rendre hommage pour votre résilience, votre patience et votre courage face à cette maladie encore trop peu reconnue et insuffisamment prise en charge. A travers ce travail, j'ai voulu exprimer mon soutien, dans l'espoir de voir évoluer la reconnaissance de l'endométriose.

#### **A moi-même,**

Merci de ne jamais avoir abandonné lors des nombreux moments de doutes, d'avoir surmonté ce que je pensais impossible, d'avoir fait preuve de détermination tout au long de ce cursus et d'avoir réussi à obtenir ce diplôme.

# Table des matières

|                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>INTRODUCTION</b> .....                                                     | 12 |
| <b>PARTIE 1 :</b> .....                                                       | 15 |
| <b>PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ENDOMETRIOSE</b> .....                               | 15 |
| <b>I. Physiologie</b> .....                                                   | 16 |
| A) Appareil génital féminin.....                                              | 16 |
| B) L'utérus .....                                                             | 18 |
| 1) <i>Généralités</i> .....                                                   | 18 |
| 2) <i>La paroi utérine</i> .....                                              | 18 |
| 3) <i>Les ligaments utérins</i> .....                                         | 20 |
| 4) <i>L'innervation et la vascularisation</i> .....                           | 24 |
| a. <i>L'innervation</i> .....                                                 | 24 |
| b. <i>La vascularisation</i> .....                                            | 26 |
| 5) <i>Les hormones</i> .....                                                  | 29 |
| <b>II. Physiopathologie</b> .....                                             | 32 |
| A) Les théories .....                                                         | 32 |
| 1) <i>Théorie de Sampson</i> .....                                            | 32 |
| 2) <i>Théorie de Meyer</i> .....                                              | 32 |
| 3) <i>Théorie de Levander et Normann</i> .....                                | 33 |
| 4) <i>Théorie d'Halban</i> .....                                              | 33 |
| 5) <i>Les nombreuses autres théories</i> .....                                | 33 |
| a. <i>La théorie de Von Recklinghausen et Russel</i> .....                    | 33 |
| b. <i>Théorie de Taylor HS</i> .....                                          | 34 |
| c. <i>Théorie de Leyendecker</i> .....                                        | 34 |
| B) Mécanismes et facteurs impliqués dans le développement de la maladie ..... | 35 |
| 1) <i>Histologie et mécanisme cellulaire</i> .....                            | 35 |
| 2) <i>Génétique et épigénétique</i> .....                                     | 38 |
| a. <i>Génétique</i> .....                                                     | 38 |
| b. <i>Epigénétique</i> .....                                                  | 39 |
| 3) <i>Facteurs environnementaux</i> .....                                     | 40 |
| a. <i>L'impact des perturbateurs endocriniens</i> .....                       | 40 |
| b. <i>Le rôle des bactéries dans l'endométriose</i> .....                     | 41 |
| <b>PARTIE 2 :</b> .....                                                       | 42 |
| <b>LE DIAGNOSTIC DE L'ENDOMETRIOSE</b> .....                                  | 42 |

|                                                                                                |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>I. L'interrogatoire</b>                                                                     | 43  |
| A) Les outils diagnostic des atteintes endométriales                                           | 43  |
| B) Les outils d'aide au diagnostic des douleurs endométriales                                  | 47  |
| C) Les outils diagnostic de l'impact sur la qualité de vie des femmes atteintes d'endométriose | 54  |
| <b>II. L'examen gynécologique</b>                                                              | 58  |
| <b>III. L'imagerie</b>                                                                         | 60  |
| <b>IV. Les examens complémentaires</b>                                                         | 64  |
| <b>V. Le test salivaire</b>                                                                    | 66  |
| <b>PARTIE 3 :</b>                                                                              | 69  |
| <b>LE TRAITEMENT</b>                                                                           | 69  |
| <b>I. Traitements de première et seconde intention</b>                                         | 70  |
| <b>II. Traitements de troisième intention</b>                                                  | 76  |
| <b>III. Traitement de quatrième intention</b>                                                  | 79  |
| <b>IV. La chirurgie</b>                                                                        | 83  |
| <b>V. L'infertilité et le désir de grossesse</b>                                               | 86  |
| <b>VI. Les alternatives thérapeutiques</b>                                                     | 90  |
| A) La mélatonine                                                                               | 90  |
| B) La neurostimulation                                                                         | 90  |
| C) Le régime alimentaire anti-inflammatoire                                                    | 92  |
| D) L'acupuncture                                                                               | 94  |
| E) L'activité physique                                                                         | 95  |
| F) L'hypnose                                                                                   | 96  |
| G) La phytothérapie                                                                            | 96  |
| 1) <i>La curcumine</i>                                                                         | 96  |
| 2) <i>Le resvératrol</i>                                                                       | 97  |
| 3) <i>Les autres plantes</i>                                                                   | 98  |
| H) L'aromathérapie                                                                             | 98  |
| <b>CONCLUSION</b>                                                                              | 100 |
| <b>BIBLIOGRAPHIE</b>                                                                           | 103 |

# Index

|                                                                                                                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1 : Schéma de l'appareil génital externe féminin <sup>7</sup> .....                                                                                         | 16 |
| Figure 2 : Schéma de l'appareil génital interne féminin <sup>7</sup> .....                                                                                         | 17 |
| Figure 3 : Schéma d'une coupe histologique d'un endomètre observé au microscope (pas à l'échelle) .....                                                            | 19 |
| Figure 4 : Schéma d'une coupe histologique d'un myomètre observé au microscope (pas à l'échelle) .....                                                             | 20 |
| Figure 5 : Vue postérieure de l'appareil génital féminin et ses ligaments <sup>10</sup> .....                                                                      | 21 |
| Figure 6 : Coupe frontale de l'appareil génital interne féminin et ses ligaments <sup>10</sup> .....                                                               | 22 |
| Figure 7 : Coupe de l'appareil génital féminin et de ses feuillets <sup>21</sup> .....                                                                             | 23 |
| Figure 8 : Schéma de l'innervation pelvipérinéale de la femme en âge de procréer <sup>26</sup> .....                                                               | 25 |
| Figure 9 : Schéma de la vascularisation générale de l'utérus (pas à l'échelle) .....                                                                               | 27 |
| Figure 10 : Schéma de la vascularisation interne de l'utérus, des ovaires et du vagin (pas à l'échelle) .....                                                      | 28 |
| Figure 11 : Schéma des mécanismes de rétrocontrôle des gonadotrophines féminines <sup>31</sup> .....                                                               | 30 |
| Figure 12 : Schéma du cycle menstruel <sup>32</sup> .....                                                                                                          | 31 |
| Figure 13 : Extrait de la classification de l'American Society for Reproductive Medicine <sup>39</sup> .....                                                       | 44 |
| Figure 14 : Les 9 compartiments de la classification d'EPI <sup>51</sup> .....                                                                                     | 45 |
| Figure 15 : Extrait de l'algorithme Shiny Deva <sup>49</sup> .....                                                                                                 | 46 |
| Figure 16 : Extrait du questionnaire Endopain-4D <sup>52</sup> .....                                                                                               | 48 |
| Figure 17 : Echelle EVA <sup>53</sup> .....                                                                                                                        | 49 |
| Figure 18 : Echelle EVS <sup>54</sup> .....                                                                                                                        | 50 |
| Figure 19 : Echelle EN <sup>55</sup> .....                                                                                                                         | 50 |
| Figure 20 : Extrait du questionnaire Endometriosis pain and bleeding diary <sup>56</sup> .....                                                                     | 51 |
| Figure 21 : Score Biberoglu and Behrman <sup>59</sup> .....                                                                                                        | 52 |
| Figure 22 : Echelle DN4 <sup>60</sup> .....                                                                                                                        | 53 |
| Figure 23 : Echelle MOS SF-36 <sup>61</sup> .....                                                                                                                  | 55 |
| Figure 24 : Extrait de l'échelle EHP-30 <sup>63</sup> .....                                                                                                        | 56 |
| Figure 25 : Echelle EHP-5 <sup>65</sup> .....                                                                                                                      | 57 |
| Figure 26 : Lésions superficielles d'endométriose observées en imagerie <sup>38</sup> .....                                                                        | 61 |
| Figure 27 : Lésions profondes d'endométriose observées en imagerie <sup>38</sup> .....                                                                             | 61 |
| Figure 28 : Lésions blanchâtres d'endométriose observées en imagerie <sup>38</sup> .....                                                                           | 62 |
| Figure 29 : Kystes ovariens avant (à gauche) et après rupture (à droite) observés en imagerie <sup>38</sup> .....                                                  | 62 |
| Figure 30 : Organigramme récapitulatif des trois principales lignes thérapeutiques chez la femme atteinte d'endométriose en désir de grossesse <sup>47</sup> ..... | 89 |
| Tableau 1 : Traitements hormonaux les plus retrouvés dans l'endométriose <sup>39,72-76,78,79,82-86,88,89,91</sup> .....                                            | 81 |
| Tableau 2 : Liste non exhaustive des pilules oestro-progestatives commercialisées en France en 2026 <sup>92</sup> .....                                            | 82 |

## **INTRODUCTION**

L'endométriose est une **pathologie gynécologique chronique<sup>1</sup> et inflammatoire** s'expliquant par la présence de **tissu endométrial à l'extérieur de la cavité utérine**. Cette pathologie bénigne dite **hormono-dépendante** se caractérise par une dérégulation de la production oestrogénique<sup>2</sup>.

C'est une maladie comprenant diverses localisations, pouvant coexister, au sein de la cavité pelvienne : **l'endométriose superficielle** (atteinte péritonéale), **l'endométriose** (atteinte ovarienne), **l'endométriose profonde** (à plus de cinq millimètres de profondeur à l'intérieur des organes<sup>2</sup> (vagin, intestin, vessie, péritoine) avec atteinte de la musculeuse<sup>3</sup>) et **l'adénomyose** (atteinte du muscle de l'utérus)<sup>4</sup>.

Mais elle peut aussi toucher, plus rarement, d'autres organes, tels que le **rectum**, **l'appareil sexuel** (vulve) et **urinaire** (uretères).

Le nombre de lésions n'explique pas le lien avec les douleurs ressenties, ces dernières sont propres à chaque femme<sup>4</sup>.

Le diagnostic repose sur la **détection de signes cliniques** possiblement associés. On en retrouve trois principaux : **les douleurs pelviennes**, **l'infertilité** et les **kystes ovariens**<sup>2</sup>. La principale difficulté dans cette pathologie est le retard de diagnostic, avec une errance thérapeutique de **minimum huit ans**<sup>4</sup>.

Cette pathologie **multifactorielle** ressent un nombre de facteurs favorisants importants, parmi lesquels on retrouve : les **prédispositions génétiques**, les **facteurs environnementaux** comme la pollution ou les perturbateurs endocriniens, les **malformations utérines** et les **altérations biochimiques et immunologiques** permettant aux cellules endométriales de circuler dans le sang et la lymphe, pouvant ainsi expliquer l'apparition de lésions extra-pelviennes<sup>2,4</sup>.

L'endométriose touche **3% de la population générale**<sup>2</sup>, soit entre 1.5 et 2.5 millions<sup>4</sup> de personnes, et **11.4% des femmes en âge de procréer** (de la puberté jusqu'à la ménopause)<sup>5</sup>. La prévalence est doublée chez les femmes infertiles (20-30%) montrant une corrélation entre l'endométriose et l'infertilité<sup>2</sup>.

Elle a été mentionnée pour la première fois en Egypte, il y a plus de trois mille ans. Les douleurs ressenties par les femmes lors des menstruations étaient associées à des troubles psychiatriques, elles étaient jugées comme hystériques et finissaient dans des asiles.

Ce n'est qu'au XIX<sup>ème</sup> siècle que les premières recherches sur l'endométriose débutent réellement. Carl Von Rokitansky découvre la présence de glandes endométriales au sein de la paroi utérine, plus précisément dans le myomètre<sup>3</sup>, mais il ne fait pas le lien avec la première mention égyptienne.

La première utilisation du terme « endométriose » revient à l'américain Sampson John, puis la même année, en 1927, il émet une hypothèse sur la physiopathologie de cette maladie : **le reflux menstruel**<sup>6</sup>. A la suite, Thomas Stephen Cullen travaille sur les diverses lésions utérines et extra-utérines par le biais d'études histologiques et cliniques<sup>3</sup>. Depuis, de nombreux chercheurs explorent cette pathologie dans l'espoir de la comprendre et de pouvoir la traiter.

L'objectif de cette thèse est de mettre en lumière une pathologie de plus en plus fréquente chez les femmes tout en soulevant un sujet d'actualité. Les limites actuelles de la prise en charge diagnostique et thérapeutique stimulent la recherche de nouvelles options mieux adaptées aux besoins des femmes atteintes d'endométriose.

Pour mener à bien cette présentation et mieux comprendre l'endométriose, une revue approfondie d'articles scientifiques ainsi que de publications institutionnelles sera entreprise.

Après avoir introduit le sujet, une explication générale de la physiologie de l'utérus et de la physiopathologie de l'endométriose sera présentée. Pour continuer, le diagnostic ainsi que la prise en charge médicamenteuse et les alternatives thérapeutiques seront développés.

## **PARTIE 1 :**

# **PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ENDOMETRIOSE**

## I. Physiologie

### A) Appareil génital féminin

L'appareil génital féminin est composé d'une partie **interne** et **externe** au bassin.

La partie **externe**, appelée la **vulve**, protège les organes de l'appareil génital interne et elle comporte le clitoris, les grandes et petites lèvres, les glandes de Bartholin, les orifices urétral et vaginal, le périnée (Figure 1).

Les grandes et petites lèvres permettent de protéger les organes génitaux externes ainsi que l'ouverture du vagin et l'orifice urétral. Cet orifice allant de la vessie à l'extérieur du corps permet la miction<sup>7</sup>. Les petites lèvres sont recouvertes d'une muqueuse humide alors que les grandes lèvres sont similaires à la peau et contiennent de la kératine<sup>8</sup>.

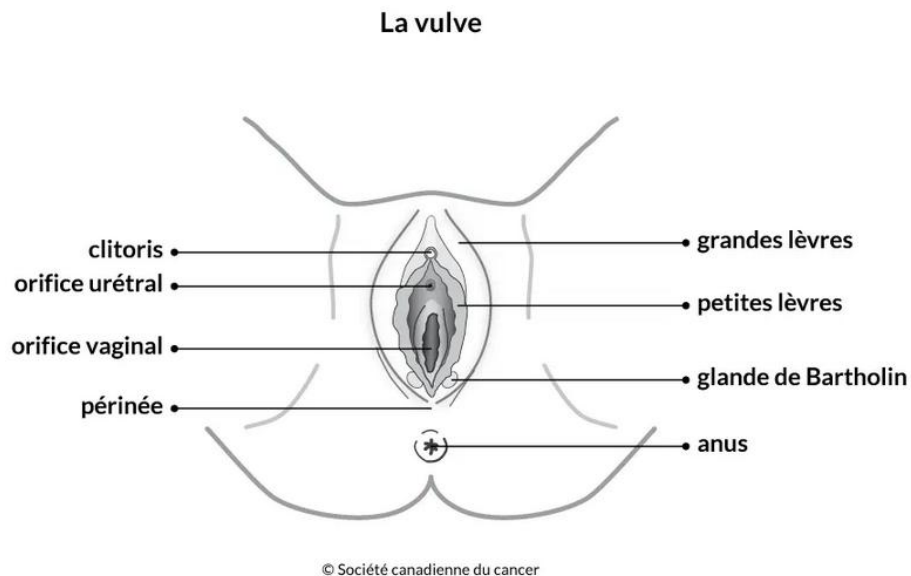


Figure 1 : Schéma de l'appareil génital externe féminin<sup>7</sup>

La partie **interne** comporte le vagin, l'utérus (le fundus, le col et le corps de l'utérus), les trompes de Fallope et les ovaires<sup>7</sup> (Figure 2).

Le vagin permet la jonction entre l'appareil génital externe et le col de l'utérus et joue un rôle important dans l'évacuation sanguine lors des menstruations, le passage des spermatozoïdes ou encore la voie d'expulsion du bébé lors de l'accouchement. Sa paroi est composée de tissu musculaire<sup>9</sup>, de nerfs, de vaisseaux sanguins et lymphatiques ainsi que de glandes sécrétant du mucus. Au repos, ses parois sont relâchées et en contact, mais lors d'un rapport sexuel ou d'un accouchement elles vont s'élargir<sup>7</sup>.

Les trompes de Fallope s'étendent bilatéralement à partir du fundus utérin. A leurs extrémités se trouvent les fimbriae qui maintiennent les ovaires. Leur paroi est composée de cellules musculaires et de cils permettant le transport de l'ovule<sup>9</sup>.

Les ovaires sont présents à l'extrémité des trompes de Fallope et libèrent un ovule une fois par cycle jusqu'à la ménopause. Cet ovule pourra, soit s'implanter au niveau de l'utérus pour être fécondé, soit dégénérer puis être éliminé au cours des menstruations<sup>7</sup>. Ces deux ovaires sont reliés à l'utérus par des ligaments<sup>9</sup>, dont le ligament propre de l'ovaire<sup>10</sup>.

La ménopause sera caractérisée par une carence folliculaire, car au cours des divers cycles menstruels le stock d'ovules s'amointrit.

L'utérus est un organe majeur qui sera détaillé juste en dessous<sup>7</sup>.

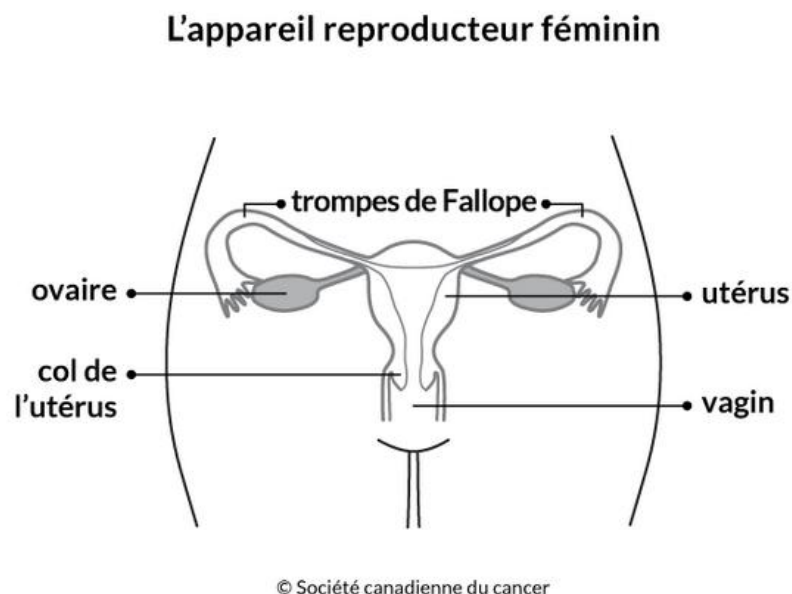


Figure 2 : Schéma de l'appareil génital interne féminin<sup>7</sup>

## B) L'utérus

### 1) *Généralités*

L'utérus est un organe musculaire en forme d'entonnoir ou de poire<sup>11</sup>, que l'on peut découper en trois grandes parties : le **fundus**, le **corps** et le **col**<sup>12</sup>. Il se trouve dans la cavité pelvienne en avant du rectum ainsi qu'au-dessus de la vessie<sup>13</sup>.

Le fundus, en forme de mont, correspond à la partie supérieure de l'utérus. C'est à partir d'ici que débutent, de part et d'autre de ce mont, les deux trompes de Fallope. A la suite, se trouve le corps utérin, la partie centrale, entre le fundus et une région plus étroite appelée col utérin. Ce col marque la partie inférieure de l'utérus et communique avec le vagin<sup>13</sup>. La muqueuse qui le tapisse contient des glandes lui permettant de produire la glaire cervicale, aussi nommée mucus, jouant un rôle dans la protection contre les infections. Le mucus varie en consistance selon les périodes du cycle sous l'effet des hormones<sup>14</sup>.

### 2) *La paroi utérine*

La paroi de l'utérus est composée de trois couches (de la plus interne, à la plus externe) :

- **L'endomètre**, tapisse la cavité utérine et se compose de deux couches (Figure 3) :
  - La **couche fonctionnelle** est divisée en deux niveaux :
    - La **couche compacte**, la plus interne, contient l'épithélium cylindrique dans lequel se trouve des cellules ciliées et des glandes sécrétrices de mucus. Cet épithélium repose sur la lame basale puis sur le tissu conjonctif appelé stroma. Au sein de ce stroma on trouve des vaisseaux sanguins (artères spiralées), des cellules immunitaires (leucocytes) et des cellules stromales.
    - La **couche spongieuse**, se trouve entre la couche compacte et la couche basale, elle est elle aussi composée de stroma.

La couche fonctionnelle est éliminée lors des menstruations

- La **couche basale** : elle se situe entre la couche spongieuse et le myomètre. Elle est riche de stroma et de glandes utérines<sup>15</sup>.

Cette couche ne se dégrade jamais, même lors des menstruations, on dit qu'elle ne desquame pas.

## L'ENDOMETRE

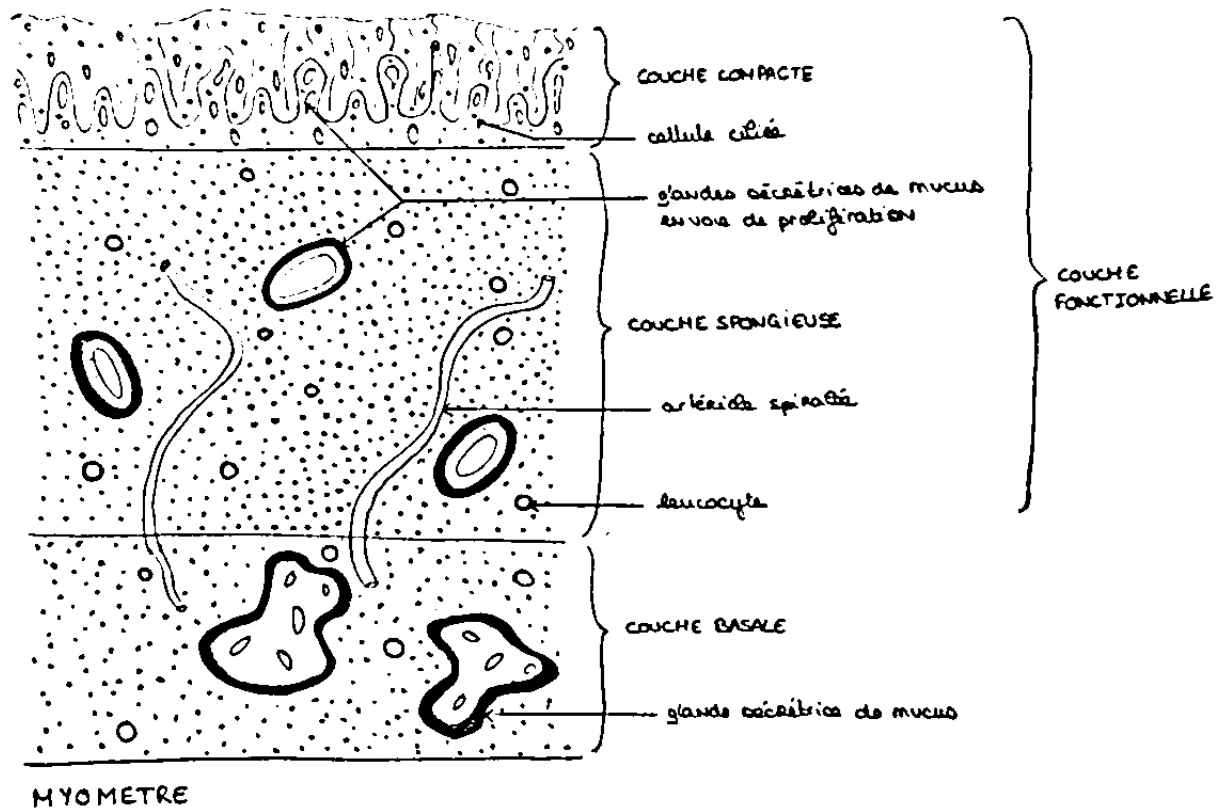


Figure 3 : Schéma d'une coupe histologique d'un endomètre observé au microscope (pas à l'échelle)

- Le **myomètre** est la zone la plus épaisse<sup>13</sup> et est constitué de trois couches (Figure 4) :
  - Le **myomètre sous-endométrial**, situé au plus proche de l'endomètre, contient des fibres musculaires circulaires, mais aussi des myocytes formant des faisceaux contractiles. Leur présence est d'autant plus importante dans la partie interne de l'utérus<sup>16-18</sup>.
  - La **couche moyenne ou vasculaire** est la plus épaisse. Les fibres musculaires sont entrecroisées formant un réseau dense contenant des vaisseaux sanguins<sup>17</sup> pour l'apport nutritionnel, des vaisseaux lymphatiques et des nerfs<sup>18</sup>. Cette couche permet les contractions lors de l'accouchement.
  - La **couche externe** est accolée au périmètre et composée de fibres musculaires longitudinales<sup>17</sup>.

Le myomètre se contracte dans deux directions distinctes. De façon antérograde (du fundus vers le col de l'utérus) lors des menstruations et de façon rétrograde (du col de l'utérus vers le

fundus) lors d'un rapport sexuel pour faciliter l'acheminement des spermatozoïdes et donc la fécondation.

Ces contractions diminueront physiologiquement avec l'âge, dû au vieillissement des cellules musculaires.

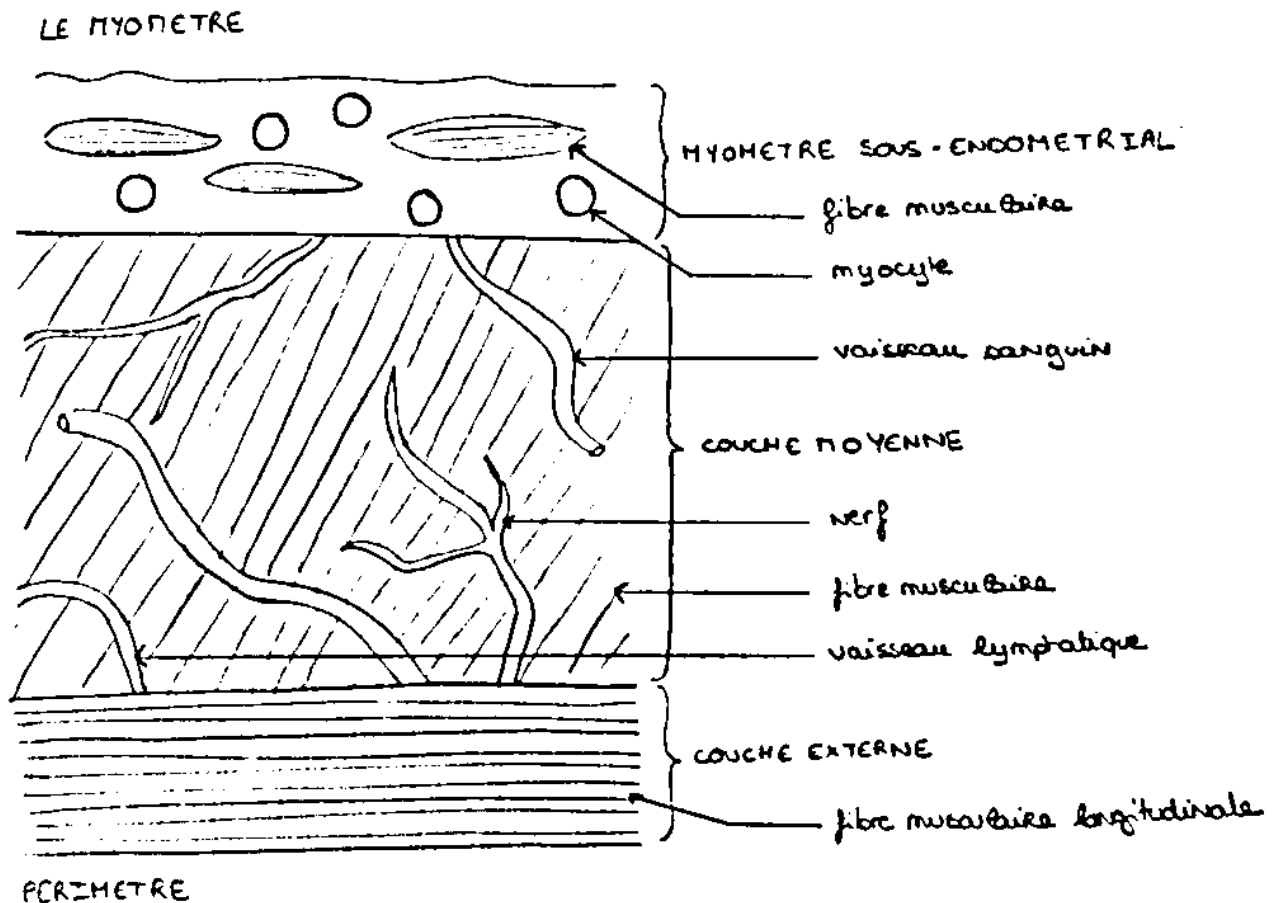


Figure 4 : Schéma d'une coupe histologique d'un myomètre observé au microscope (pas à l'échelle)

- Le **périmètre ou la séreuse** se compose de péritoine. Il protège l'utérus et le maintient dans la cavité pelvienne<sup>12</sup>.

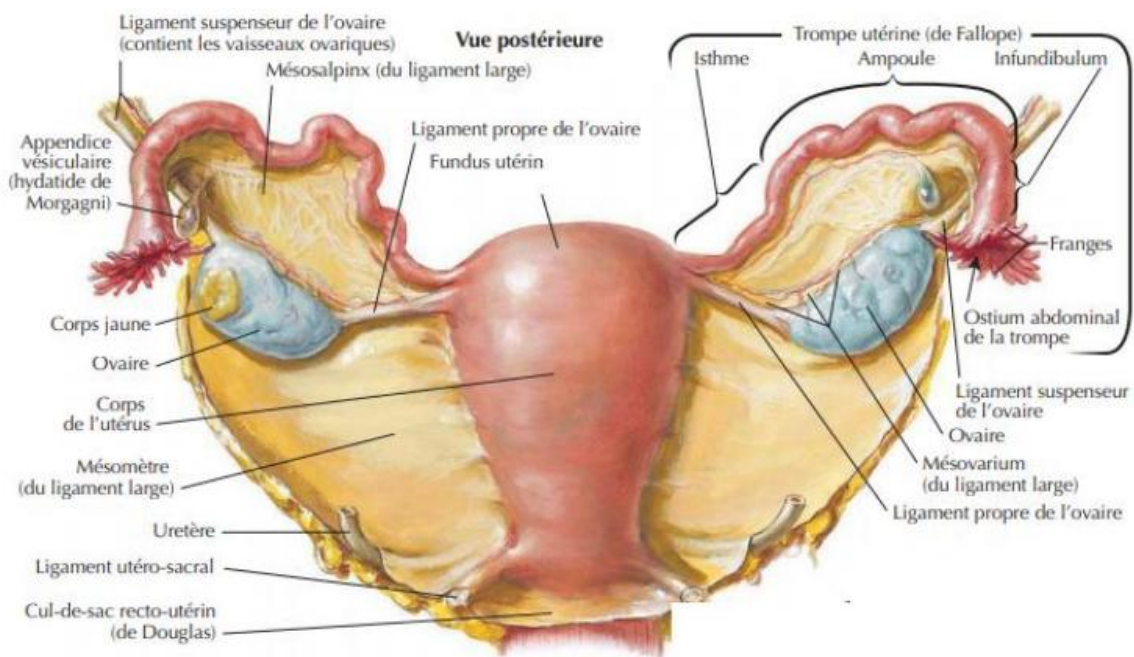
### 3) Les ligaments utérins

Les ligaments de l'utérus permettent le maintien de sa position dans la région pelvienne<sup>19</sup> ainsi qu'auprès des organes avoisinants (vessie, rectum)<sup>12</sup> (Figures 5 à 7):

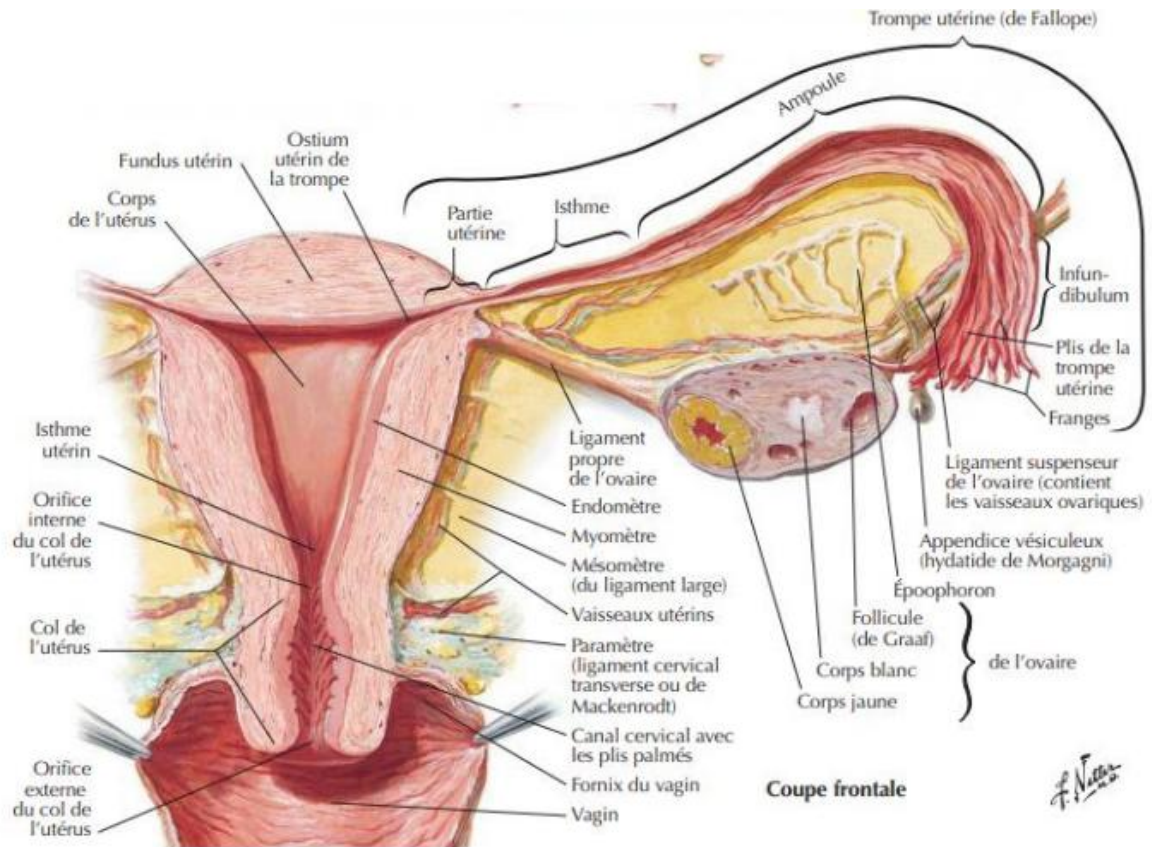
- Les **ligaments ronds ou funiculaires** : s'étendent des trompes utérines, au canal inguinal pour se terminer dans les grandes lèvres. Il a un aspect de cordon recouvert

de péritoine et mesure environ dix centimètres de long. Ces ligaments permettent de maintenir l'antéversion de l'utérus (c'est le cas chez 75% des femmes).

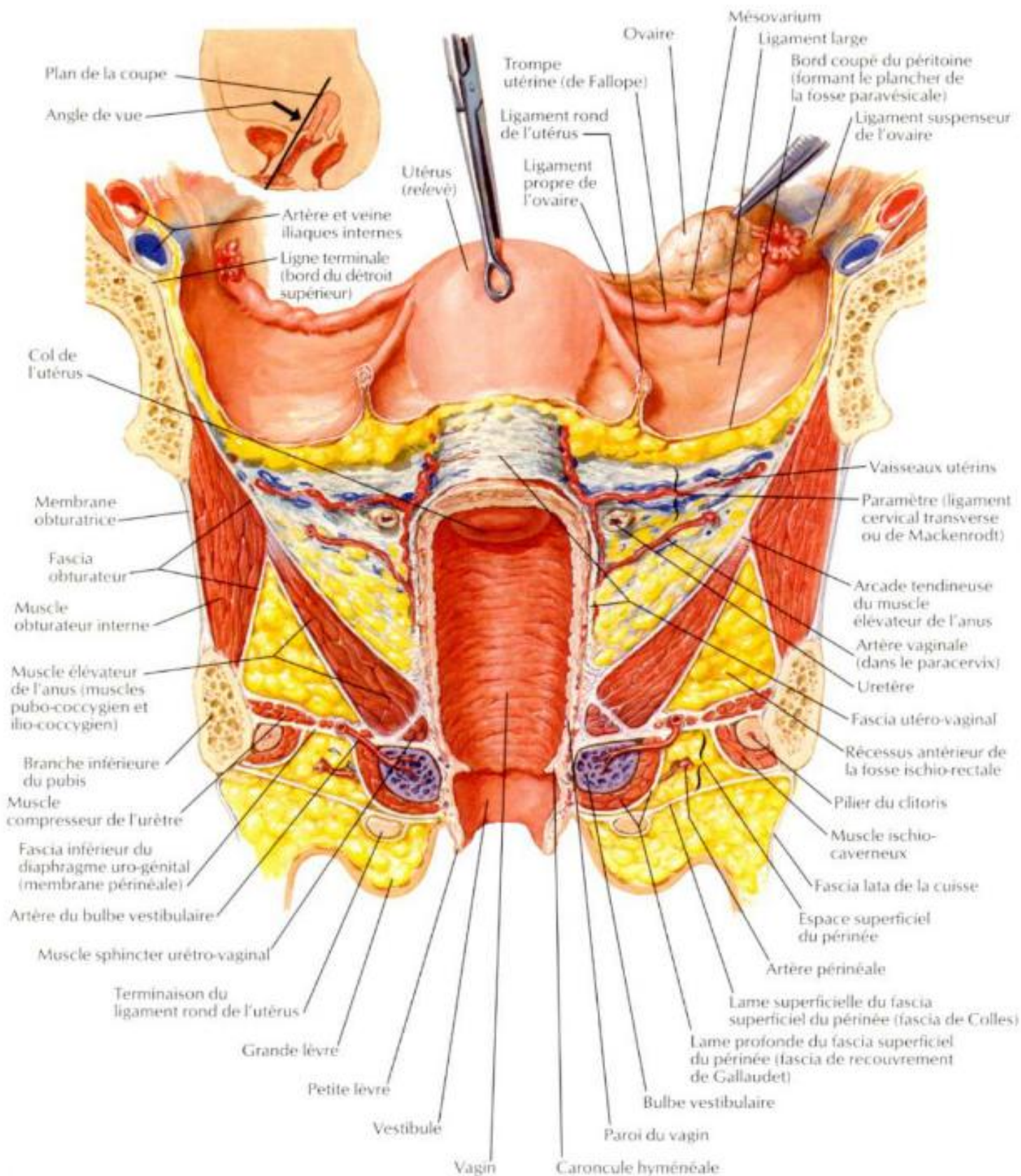
- Les **ligaments utérosacrés** : débutent du col de l'utérus jusqu'au sacrum. Ces ligaments permettent, à l'inverse des ligaments ronds, de maintenir la rétroversion de l'utérus (c'est le cas chez 25% des femmes).
- Les **ligaments cardinaux ou de Mackenrodt ou cervical transversal** : commencent du col de l'utérus à la paroi du pelvis. Il s'agit d'une structure mésentérique composée de tissu conjonctif lâche et de muscles lisses. Leurs fonctions sont de maintenir latéralement le col de l'utérus et le vagin, de plus ils transportent des nerfs, des vaisseaux lymphatiques et sanguins comme l'artère iliaque interne permettant d'alimenter l'utérus<sup>20</sup>.
- Les **ligaments larges** : passent le long du bord latéral du corps utérin pour rejoindre le bassin. Il s'agit de plis péritonéaux composés d'un double feuillet de péritoine divisé en trois parties : le mésomètre (de la paroi pelvienne latérale au corps utérin), le mésosalpinx (de l'ovaire à la trompe utérine) et le mésovarium (de l'ovaire à la face postérieure du ligament large). Leur but est de maintenir l'appareil génital interne hormis le col de l'utérus et le vagin, mais ces ligaments sont moins solides que les autres.



**Figure 5** : Vue postérieure de l'appareil génital féminin et ses ligaments<sup>10</sup>



**Figure 6 :** Coupe frontale de l'appareil génital interne féminin et ses ligaments<sup>10</sup>



**Figure 7 :** Coupe de l'appareil génital féminin et de ses feuillets<sup>21</sup>

#### 4) *L'innervation et la vascularisation*

L'utérus est, comme tout organe, **innervé** et **vascularisé**.

##### *a. L'innervation*

L'innervation transmet les signaux, provenant de la moëlle épinière et du cerveau, permettant à l'organe de répondre par des réflexes *via* les systèmes sympathique et parasympathique, afin de réguler les contractions utérines, les cycles menstruels ou encore la vascularisation.

Cependant, des anomalies de l'innervation peuvent être à l'origine de pathologies gynécologiques telles que l'endométriose ou l'adénomyose.

Ces nerfs sont nombreux, tout comme leur rôle, les principaux impliqués dans l'innervation utérine sont retrouvés ci-dessous (Figure 8) :

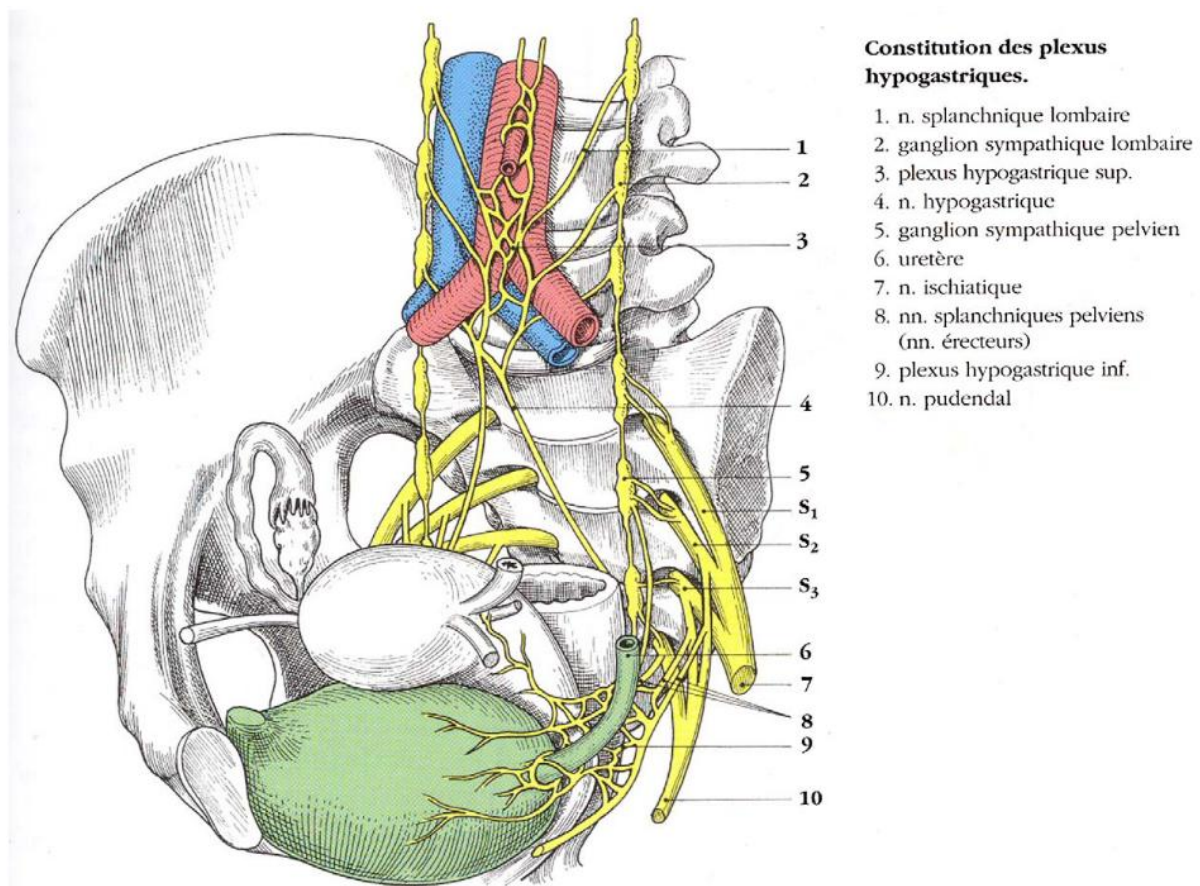
- Le **nerf hypogastrique** : ces nerfs sont au nombre de deux. Ils débutent du plexus hypogastrique supérieur pour rejoindre le plexus hypogastrique inférieur au niveau de l'uretère<sup>22</sup>. La fonction sensorielle du corps utérin<sup>12</sup> est permise grâce à ses nerfs végétatifs sympathiques provenant des racines T11 à L2. Ils permettent le remplissage passif de la vessie avec la relaxation du detrusor et la contraction du sphincter de l'uretère.  
Les nerfs hypogastriques cheminent le long de la face latérale du rectum et le long du ligament utérosacré.
  - Le **plexus hypogastrique inférieur** est composé des systèmes nerveux sympathique et parasympathique avec des nerfs hypogastriques, splanchniques pelviens<sup>22</sup> et sacrés<sup>23</sup>. Les branches terminales du plexus hypogastrique inférieur innervent le périnée et le clitoris, puis ce plexus laissera place au plexus rectal moyen et inférieur, utérovaginal et vésical<sup>22</sup>.
  - Le **plexus hypogastrique supérieur** émane des plexus pré-aortiques et splanchniques lombaires de T11 à L2<sup>23</sup>.
- Le **nerf splanchnique pelvien** : La fonction sensorielle du col de l'utérus<sup>12</sup> s'explique par les nerfs splanchniques pelviens apportant les fibres motrices parasympathiques des racines S2-S4<sup>22</sup> jusqu'au plexus hypogastrique inférieur<sup>23</sup>. Ils contribuent à la contraction du detrusor signalant un besoin de miction<sup>22</sup>.
- Le **nerf splanchnique sacré** : ces nerfs sympathiques proviennent eux aussi des racines sacrées jusqu'au plexus hypogastrique inférieur. La contraction des muscles lisses du sphincter anal interne ou l'innervation des muscles, glandes et organes de la reproduction est coordonnée grâce aux nerfs splanchniques sacrés<sup>23</sup>.

D'autres nerfs, situés dans la partie pelvienne du corps de la femme, permettent l'innervation des tissus environnants.

Le **nerf pudendal**, issu de la racine sacrée S3, est à l'origine de l'innervation somatique du périnée et permet d'agir volontairement. Il commande les sphincters et muscles striés érecteurs (ischiocaverneux, bulbospongieux et transverses du périnée) ayant pour rôle la rétention de gaz, le contrôle de la miction.

De plus ce nerf pudendal associé au plexus hypogastrique inférieur, forme le système sympathique, il permet l'innervation sensitive du périnée et joue un rôle dans la masturbation<sup>24</sup>.

Les **nerfs du plexus utéro-vaginal et ovarien** permettent d'innervier respectivement le col de l'utérus ainsi que les ovaires et trompes de Fallope<sup>12</sup>. Dans ces plexus sont retrouvés les nerfs hypogastriques, splanchniques pelviens et sacrés<sup>25</sup>.



**Figure 8 :** Schéma de l'innervation pelvipérinéale de la femme en âge de procréer<sup>26</sup>

### **b. La vascularisation**

La vascularisation de l'utérus est primordiale pour apporter oxygène et nutriments, et permettre le fonctionnement physiologique de cet organe. En effet, elle participe au cycle menstruel avec la desquamation de l'endomètre ainsi que durant la grossesse avec la croissance de l'utérus.

Le plus gros vaisseau du corps humain, l'aorte abdominale, présent en arrière du plexus hypogastrique supérieur, se divise en artères iliaques (Figure 9). Ces artères iliaques communes droite et gauche se divisent elles-mêmes en artère hypogastrique ou plus communément appelé artère iliaque interne. Les artères iliaques internes droite et gauche comportent de nombreuses branches dont les **artères utérines**.

Les artères utérines sont les vaisseaux principaux de l'utérus (Figure 10). Elles se divisent en deux branches, une ascendante et une descendante. La branche ascendante longe l'utérus au niveau de sa face latérale pour donner lieu aux **artères spiralées, basales et arquées** présentes dans le corps utérin :

- La couche la plus interne de la paroi utérine est **l'endomètre** avec la **couche fonctionnelle**. Cette couche est desquamée lors des menstruations et est vascularisée par les **artères spiralées**. Ces artères sont aussi présentes dans le placenta, lors de la grossesse.  
Les œstrogènes jouent sur ces vaisseaux en augmentant leur taille et leur nombre afin d'améliorer le flux sanguin.
- **L'endomètre** est aussi composé de la **couche basale** dans laquelle se trouvent les **artères basales**. Ces artères initient la régénération de la couche fonctionnelle de l'endomètre après les menstruations.
- Le **myomètre** est quant à lui irrigué par les **artères arquées**.

Les organes avoisinant l'utérus sont eux aussi vascularisés.

La branche descendante des artères utérines se divise en deux branches : une **branche cervico-vaginale** se terminant au col de l'utérus et formant les artères azygos du vagin en s'anastomosant avec les artères vaginales. La seconde **branche est appelée urétérique**, elle passe par l'uretère puis les trompes.

L'artère abdominale rejoint **l'artère ovarienne** pour irriguer les ovaires. Puis, l'artère ovarienne<sup>27</sup> s'anastomose directement avec la branche ascendante utérine<sup>28</sup>.

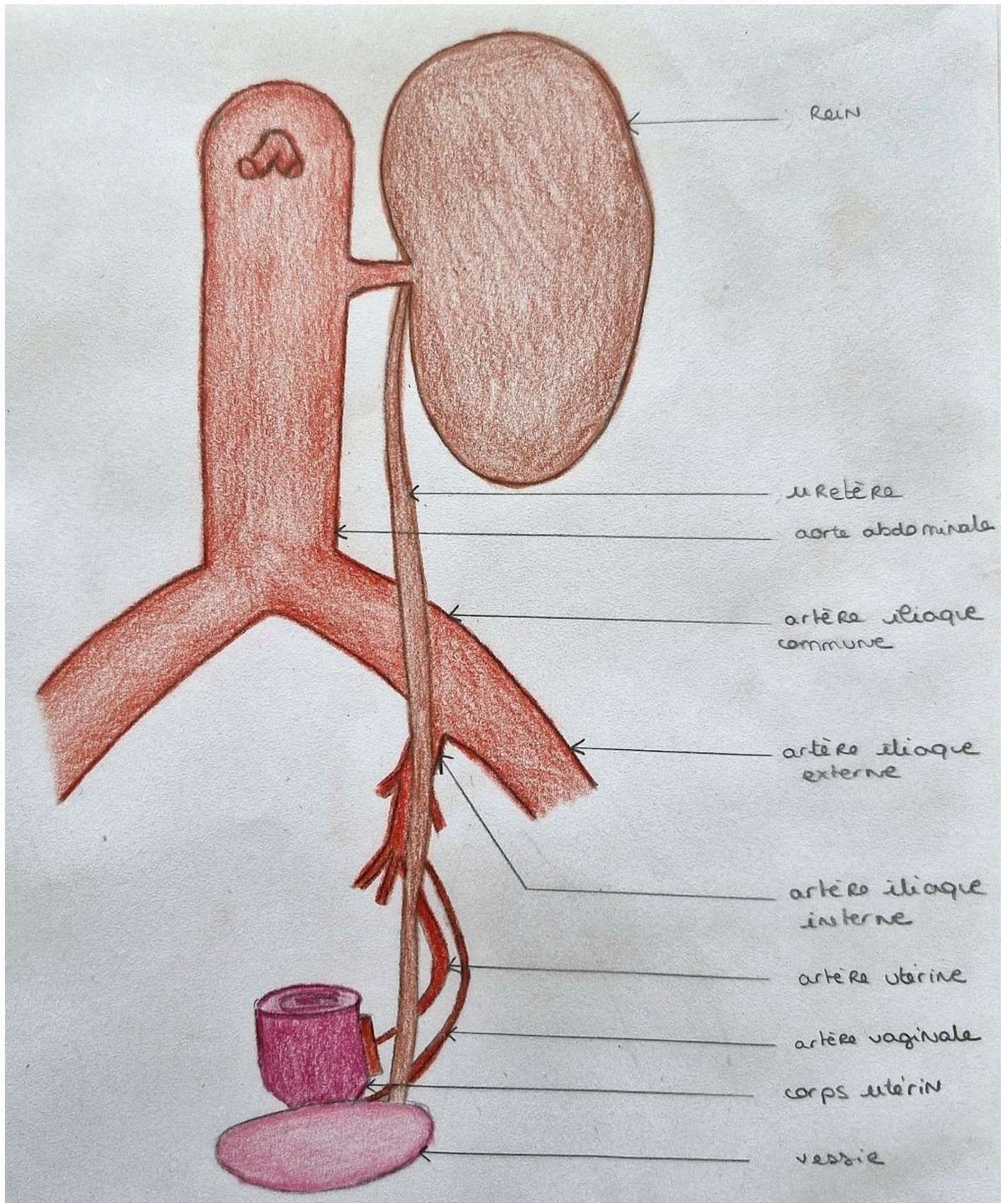


Figure 9 : Schéma de la vascularisation générale de l'utérus (pas à l'échelle)

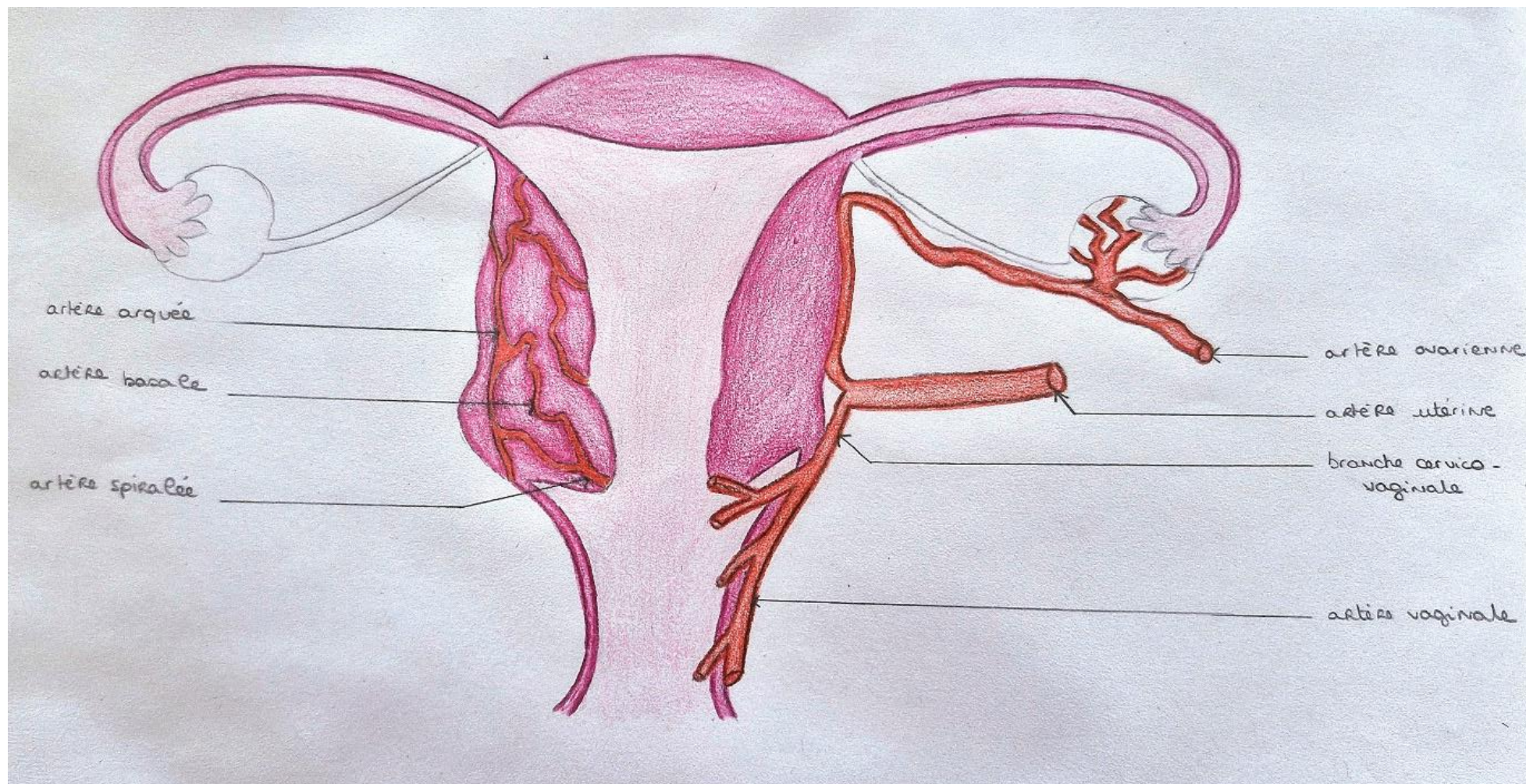


Figure 10 : Schéma de la vascularisation interne de l'utérus, des ovaires et du vagin (pas à l'échelle)

## 5) Les hormones

Le cycle menstruel féminin dure en moyenne **vingt-huit jours**<sup>29</sup>. Il permet l'ovulation et une possible grossesse si l'ovule est fécondé. Les premières règles, appelées ménarche apparaissent en moyenne à l'âge de 12,4 ans et la ménopause à 51 ans.

Le cycle menstruel se compose de plusieurs phases. L'utérus comporte deux cycles : le **cycle ovarien** avec les phases : folliculaire, ovulatoire puis lutéale ainsi que le **cycle endométrial** comprenant les phases : menstruelle, proliférative et sécrétrice. Ces deux cycles se complètent puisque la phase folliculaire se déroule au même moment que la phase menstruelle et proliférative. La phase lutéale se passe, quant à elle, simultanément avec la phase sécrétrice.

Tout d'abord, l'hypothalamus sécrète l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires, abrégée GnRH. La GnRH rejoint l'hypophyse pour l'informer de libérer l'hormone **lutéinisante** (LH) et **folliculo-stimulante** (FSH). Ces hormones circulent dans le sang en direction des ovaires<sup>30</sup> pour sécréter les hormones sexuelles féminines<sup>29</sup>. La LH stimule le follicule ovarien, en particulier les cellules thécales produisant la **progestérone** et l'androgène. Au sein des cellules de la granulosa, la FSH stimule l'aromatase pour produire, *in fine*, l'**œstrogène**. Ces hormones se retrouvent aussi dans la circulation générale<sup>30</sup> (Figure 11).

L'œstrogène participe, à la puberté, au développement des organes féminins, à la mue de la voix ainsi qu'au renforcement des os, des cheveux et de la peau. Cette hormone est impliquée dans la répartition du tissu adipeux au niveau des hanches et des cuisses.

La progestérone, produite après l'ovulation, permet la nidation de l'ovule fécondé au sein de la paroi utérine et contribue au bon déroulement de la grossesse. Cette hormone augmente la température corporelle de quelques degrés lors de la phase lutéale<sup>29</sup>.

Le cycle menstruel se découpe en trois grandes parties (Figure 12) :

- La **phase menstruelle, folliculaire et proliférative** :
  - La **phase menstruelle** s'étale sur huit jours et correspond aux menstruations.
  - La **phase folliculaire** débute toujours par le premier jour des règles et se termine par l'ovulation. Elle dure en moyenne quatorze jours mais cela peut varier d'une femme à l'autre.
  - La **phase proliférative** commence à la suite des menstruations et dure sept jours.

Ces phases correspondent à la maturation du follicule ovarien et à la prolifération de l'endomètre. En effet, la phase proliférative contribue au développement du stroma et des glandes endométriales ainsi qu'à la profondeur des artères spiralées pour nourrir l'endomètre<sup>30</sup>.

Lors de la phase folliculaire et des menstruations, les ovaires sont stimulés par la sécrétion de FSH, ce qui favorise la production d'œstrogène<sup>29</sup>. Afin de maintenir un seuil de concentration oestrogénique, un rétrocontrôle négatif est réalisé par les œstrogènes et la progestérone au niveau de l'hypophyse. Il permet de diminuer les taux de FSH et LH ce qui entraîne une diminution de la concentration d'œstrogène et progestérone au niveau des ovaires.

A la fin de cette phase, vers le 12<sup>ème</sup> jour, un pic de LH débute.

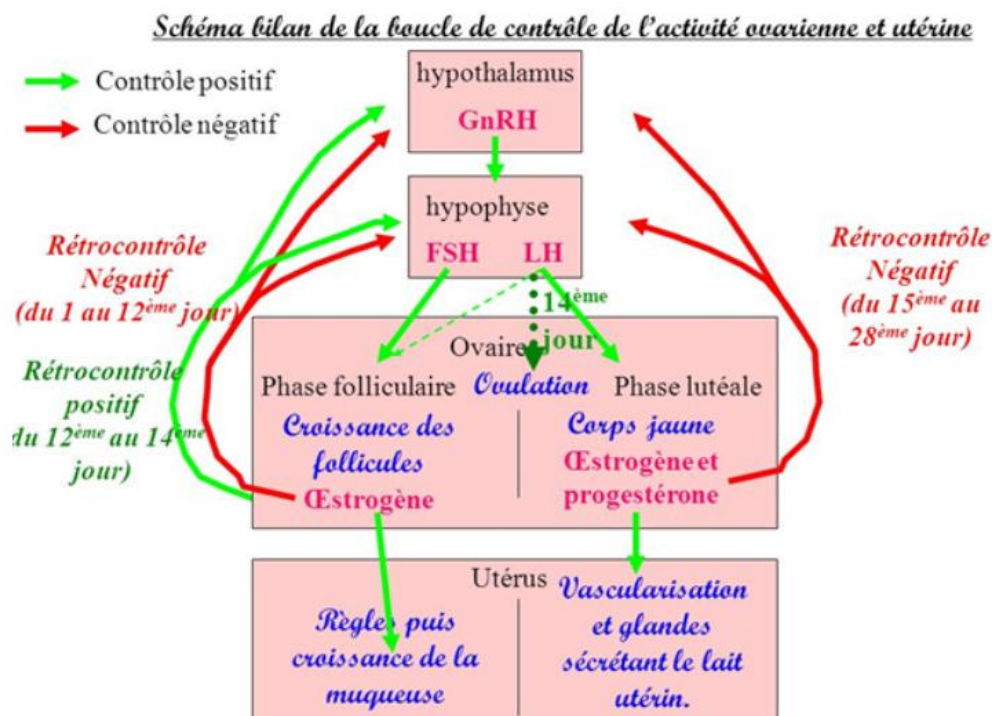


Figure 11 : Schéma des mécanismes de rétrocontrôle des gonadotrophines féminines<sup>31</sup>

- **Phase ovulatoire** : elle se déroule au quatorzième jour du cycle. Les œstrogènes passent d'un rétrocontrôle négatif à un rétrocontrôle positif au niveau de l'hypophyse, à l'origine du pic de LH<sup>30</sup>. La concentration de progestérone commence à augmenter<sup>29</sup>.
- **Phase lutéale et sécrétoire** : cette dernière phase est constante chez toutes les femmes, elle dure quatorze jours, de l'ovulation au premier jour des règles.

La concentration de progestérone étant maximale à cette période du cycle, les autres hormones diminuent. Lors de cette phase, deux possibilités s'offrent :

- En cas de **fécondation**, le corps jaune maintient la production de progestérone et l'ovule produit la gonadotrophine chorionique humaine, appelée hCG.
- En cas de **non-fécondation**, le rétrocontrôle négatif est mis en place (comme dans la phase folliculaire) en plus de la diminution naturelle de la progestérone et de la LH. Les diminutions de concentrations oestrogéniques et de progestérone entraînent une libération de GnRH par inhibition du rétrocontrôle. L'endomètre va alors se desquamer pour laisser place à un nouveau cycle<sup>30</sup>.

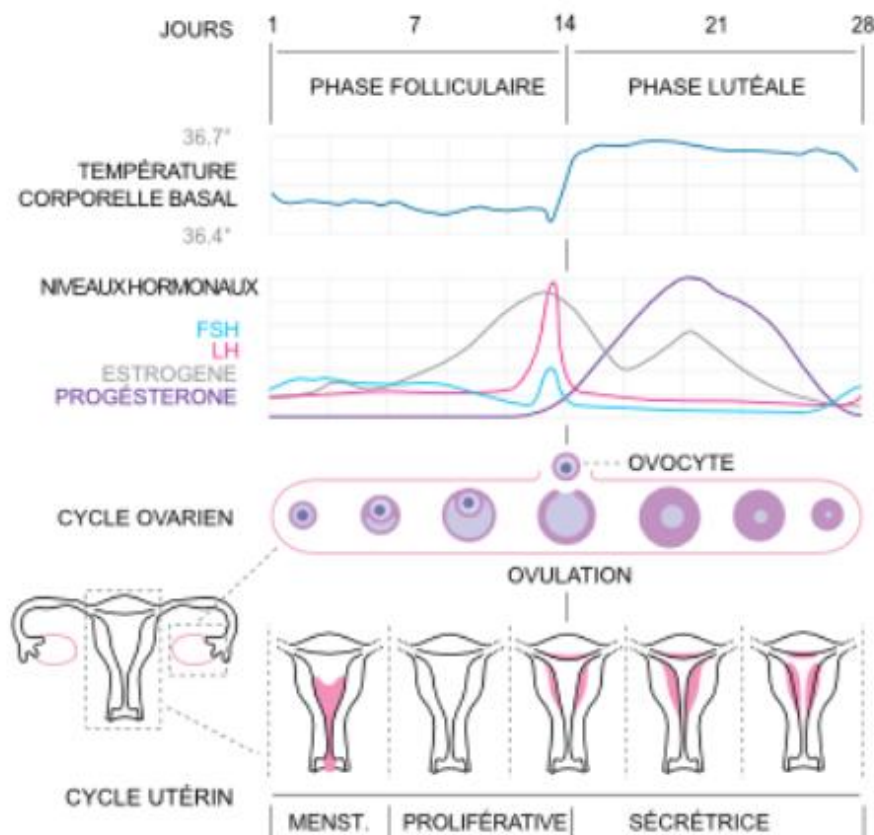


Figure 12 : Schéma du cycle menstruel<sup>32</sup>

## **II. Physiopathologie**

La physiopathologie de l'endométriose reste encore au stade des **suppositions** et **hypothèses**. Plusieurs théories peuvent expliquer la survenue de l'endométriose, cependant le plus important est de considérer l'endométriose comme une pathologie multifactorielle. Il n'y aura donc jamais qu'une seule et unique origine à cette maladie<sup>33</sup>.

### **A) Les théories**

Certaines hypothèses ne sont pas applicables à toutes les femmes, cela dépend de la localisation des lésions d'endométriose mais aussi de la génétique.

#### **1) *Théorie de Sampson***

La théorie **principale**, énoncée par Sampson, en 1927, repose sur le **reflux menstruel**. Lors des menstruations, un reflux sanguin en direction des trompes puis de la cavité pelvienne pourrait être à l'origine de cellules endométriales présentes au sein du péritoine. Ces cellules vont adhérer et proliférer en dehors de la cavité utérine pour former de nouveaux endomètres, on parle de **tissus ectopiques**. Il est supposé qu'elles adhèrent au péritoine grâce à des intégrines présentes dans les cellules endométriales ectopiques<sup>34</sup>.

Cependant, les menstruations rétrogrades touchent 90% des femmes, mais uniquement 10% d'entre elles souffrent d'endométriose. De plus, les femmes atteintes d'endométriose ont une plus grande perte sanguine, ce qui pourrait refluer davantage de fragments endométriaux. Elles présenteraient aussi plus de contractions myométriales que les femmes ayant des menstruations antérogrades<sup>35</sup>. Tout cela s'expliquerait par une **importante inflammation**, une **susceptibilité génétique**, une **immunodéficience**<sup>36</sup> ou encore l'implication de **facteurs hormonaux et tissulaires**<sup>3</sup>.

#### **2) *Théorie de Meyer***

La première théorie, datant de 1919, a été exposée par Meyer. Elle repose sur le principe de la **métaplasie cœlomique**, c'est-à-dire la capacité d'une cellule à se transformer en une autre<sup>37</sup>. Plus précisément, les cellules épithéliales présentent au niveau du péritoine se transforment en tissu endométrial en réponse<sup>36</sup> à des signaux **hormonaux**, **inflammatoires**<sup>37</sup> ou **infectieux**<sup>38</sup>.

Cette théorie permet d'expliquer l'endométriose masculine pour les hommes sous traitements oestrogéniques, l'endométriose pour les filles prépubères ou les femmes au stade

post-ménopausique ainsi que la présence d'endométriose en dehors des menstruations et au niveau de la cavité pleurale <sup>36,37</sup>.

Cependant, la métaplasie devrait se développer en absence d'endomètre et sur les tissus dérivés de l'épithélium du coelome embryonnaire (le péritoine pelvien, l'épithélium superficiel de l'ovaire et les canaux müllériens)<sup>38</sup> ce qui est assez rare. De plus, la métaplasie devrait augmenter avec l'âge, ce qui pose des limites à cette hypothèse<sup>36</sup>.

### *3) Théorie de Levander et Normann*

Cette hypothèse remontant à 1955, se nomme la théorie de **l'induction** et correspondrait à l'extension de la théorie de Meyer sur la métaplasie<sup>36</sup>. Elle mettrait en évidence que l'endomètre libérerait des substances<sup>34</sup>, telles que des **facteurs endogènes biochimiques et immunologiques**<sup>37</sup>, qui impacteraient des cellules indifférenciées et les transformeraient en cellules endométriales<sup>34</sup>.

### *4) Théorie d'Halban*

La **dissémination vasculaire et lymphatique** permettrait d'expliquer les rares localisations extra-pelviennes de l'endométriose<sup>38</sup> telles que le cerveau, les poumons<sup>39</sup>, les vertèbres, les os et les muscles.

L'endomètre communique avec différentes structures anatomiques *via* le système lymphatique, ce qui expliquerait la dissémination des cellules endométriales dans les membres inférieurs, les structures pelviennes (vagin, col de l'utérus), l'ombilic et les ganglions lymphatiques<sup>38</sup>. Une dissémination par voie hématogène se réaliserait *via* les vaisseaux utérins<sup>36</sup>.

### *5) Les nombreuses autres théories*

Après avoir traité les quatre théories les plus retrouvées et étudiées au sein d'articles scientifiques, il existe un nombre important d'autres théories qui peuvent être évoquées.

#### *a. La théorie de Von Recklinghausen et Russe*

La **théorie müllérienne** serait fondée sur la présence de résidus embryonnaires müllériens<sup>37</sup>, permettant initialement le développement des organes sexuels chez l'embryon, qui persisteraient anormalement au sein d'autres tissus durant l'embryogenèse. Sous l'action

de stimulus (hormonaux et/ou génétiques), ces résidus causeraient par métaplasie, le développement de l'endométriose<sup>40</sup>.

Ce postulat présent dès la naissance ne se manifesterait chez les femmes qu'à partir de la puberté, en raison de l'augmentation de la concentration oestrogénique<sup>40</sup>. Chez l'homme, cela pourrait rejoindre la théorie de Meyer et expliquer l'origine de l'endométriose masculine.

Pour finir, des localisations plus rares pourraient être expliquées comme au niveau de la cloison recto-vaginale<sup>37</sup>.

#### ***b. Théorie de Taylor HS***

Lors du reflux menstruel néonatal<sup>37</sup>, les cellules souches endométriales seraient transportées jusqu'au péritoine<sup>40</sup> en raison d'un blocage fonctionnel de l'endocol<sup>37</sup>, où elles pourraient adhérer et se multiplier. De plus, les cellules souches d'origine médullaire rejoindraient la cavité péritonéale *via* les voies hématogènes.

Ces cellules échappant au système immunitaire et dotées de propriétés anti-apoptotiques et prolifératives permettraient de faciliter leur nidation<sup>40</sup>. Cette **théorie des cellules souches** pourrait expliquer la survenue prématurée, dès la pré-puberté, de l'endométriose<sup>37</sup>.

#### ***c. Théorie de Leyendecker***

La **théorie des T.I.A.R** (Tissue Injury And Repair), également appelée **théorie de l'agression et réparation des tissus**, est l'une des plus récentes.

La production anormalement excessive d'oestrogènes entraînerait des contractions utérines plus importantes à divers moments du cycle, notamment durant les menstruations et à la fin du cycle menstruel. Ces contractions provoqueraient une pression importante et répétée au niveau du fundus entraînant des microtraumatismes<sup>37</sup> et un reflux cellulaire au niveau du myomètre<sup>41</sup>, affectant ainsi les cellules utérines<sup>37</sup>. Un défaut de contact entre l'endomètre basal et le myomètre serait à l'origine de ses microtraumatismes, provoquant une hyperplasie des cellules endométriales<sup>40</sup>, une inflammation à l'origine d'une augmentation du taux d'oestrogène et d'ocytocine<sup>37</sup>, une angiogenèse et une activation des voies fibrogéniques<sup>40</sup>.

Ce postulat illustrerait la cascade de la dérégulation hormonale<sup>37</sup>, l'augmentation du péristaltisme utérin<sup>41</sup> ainsi que l'activation de la régénération tissulaire<sup>40</sup>.

Pour conclure, la théorie de Sampson et Halban mène à réfléchir sur les facteurs physiologiques et environnementaux expliquant le développement ou non de l'endométriose chez les femmes.

## B) Mécanismes et facteurs impliqués dans le développement de la maladie

### 1) *Histologie et mécanisme cellulaire*

Les cellules endométriales peuvent se développer en dehors de la cavité utérine, mais pour cela elles mettent en œuvre différents mécanismes d'implantation et de survie<sup>42</sup>. Ainsi, à la suite des nombreuses théories énoncées ci-dessus il est primordial de comprendre le **mécanisme cellulaire**. En effet, ces dernières doivent échapper à l'apoptose, adhérer à l'espace extra-pelvien, s'infiltrer, proliférer, participer à l'angiogenèse et la lymphangiogenèse afin d'expandre les cellules endométriales<sup>39</sup>.

#### Les mécanismes d'adhésion des cellules endométriales :

Des expériences *in vivo* sur des animaux ainsi qu'*in vitro* en laboratoire ont montré que les lésions apparaissaient rapidement non seulement en cas de reflux menstruel, mais aussi avec la présence de deux types de cellules :

- Les **cellules glandulaires** : elles jouent un rôle dans la prolifération des lésions
- Les **cellules stromales** : elles participent à la première étape d'adhésion, permettant aux cellules glandulaires de s'installer.

Les études menées sur des souris ont démontré que l'injection simultanée de ces deux types cellulaires conduit à la formation de lésions endométriales une fois sur deux, alors que l'injection d'un seul type ne permet pas de provoquer leur développement<sup>39</sup>.

Pour pouvoir s'accrocher au péritoine<sup>43</sup>, les cellules endométriales ont besoin de deux structures, la **laminine** et la **fibronectine**, présentes uniquement dans la matrice extracellulaire du péritoine malade. Ces glycoprotéines interagissent avec des récepteurs spécifiques présents sur les **intégrines** des cellules endométriales.

Les lésions formées font appel à des **enzymes** pour modifier la structure des tissus et faciliter leur adhésion. D'autres substances chimiques, telles que les **cytokines** et les **facteurs de croissance** (interleukine 1 et 6, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ ), favorisent également l'adhésion des cellules endométriales au niveau de la cavité péritonéale<sup>42</sup>.

### Le mécanisme d'invasion des cellules :

Les **E-cadhérines** sont des molécules qui assurent l'adhésion entre les cellules. La capacité d'invasion des tissus par les cellules endométriales ectopiques est alors liée à la perte d'expression des E-cadhérines. Cette diminution est plus fréquemment retrouvée chez les patientes atteintes d'endométriose<sup>39</sup>.

Une fois les cellules endométriales fixées, elles sécrètent des **métalloprotéinases** qui dégradent la matrice extracellulaire, ce qui facilite l'infiltration des tissus tout en augmentant le caractère invasif des lésions<sup>42,43</sup>.

### La dynamique proliférative cellulaire :

Les **œstrogènes** stimulent la croissance de la muqueuse utérine eutopique et ectopique. Au sein des lésions d'endométriose, ces œstrogènes se fixent principalement aux récepteurs œstrogéniques<sup>42</sup> et s'accompagnent d'une diminution de l'expression des récepteurs à la progestérone<sup>39</sup>.

Une production locale d'œstradiol stimule l'expression de la cyclo-oxygénase 2, qui augmente la production de prostaglandine E2. Cette dernière active l'aromatase synthétisant encore plus d'œstradiol<sup>39</sup>, ce qui explique l'extension des lésions endométriales. Cette enzyme transformant les androgènes en estradiol, est particulièrement présente dans les cellules stromales associées à l'endométriose mais elle est également produite par la peau, le cerveau et les tissus adipeux.

**L'aromatase** représente ainsi une cible thérapeutique, notamment avec l'utilisation d'inhibiteur de l'aromatase.

### L'angiogenèse :

L'endométriose a besoin de vaisseaux sanguins pour vivre et se développer. Ce processus implique que les cellules endothéliales s'infiltrant dans les tissus avoisinants en se multipliant et en détruisant la membrane basale afin de créer des néovaisseaux.

Le **VEGF** (Vascular Endothelial Growth Factor), une cytokine angiogénique favorise la formation de ces vaisseaux, notamment le VEGFA produit par les cellules endométriales et principalement retrouvé dans les lésions rouges d'endométriose. Ce facteur de croissance est directement corrélé aux nombres de lésions. De plus, il est fabriqué dans une situation d'inflammation et d'hypoxie, augmentant la perméabilité vasculaire. Il facilite aussi la sortie de

protéines comme la fibrine et attire des cellules du système immunitaire telles que les macrophages.

Ainsi d'autres facteurs angiogéniques sont produits par les lésions d'endométriose et les macrophages.

Les vaisseaux se situent majoritairement près des glandes endométriales, ces derniers sont immatures et fragiles car ils ne sont pas entourés de péricytes. Ils sont majoritairement retrouvés dans l'endométriose profonde ce qui est à l'origine de cible thérapeutique anti-angiogénique. Des études sur les souris ont permis de réduire le nombre et la taille des lésions endométriales en agissant sur les vaisseaux.

Les **métalloprotéinases matricielles** (MMPs), d'autres protéines, facilitent la migration des cellules endothéliales à travers la matrice extracellulaire, pour construire les néovaisseaux, en réorganisant les tissus environnants. La découverte de MMP-2 et MMP-9 au niveau des lésions d'endométriose renforce cette idée. Leur action est d'autant plus importante lorsque la production de leurs inhibiteurs (TIMPs) se voit diminuée.

#### La lymphangiogenèse :

Physiologiquement, les vaisseaux lymphatiques sont présents uniquement dans la couche basale de l'utérus. Cependant, en cas d'endométriose, de nouveaux vaisseaux apparaissent à proximité des lésions dans toutes les couches utérines, c'est ce qu'on appelle la **lymphangiogenèse**.

Cette voie de dissémination expliquerait la localisation extra-péritonéale de la maladie.

La lymphangiogenèse coexiste et est corrélée avec l'angiogenèse, un lien qui a déjà été suggéré avec la théorie d'Halban.

#### Les réponses fibrotiques et inflammatoires :

L'inflammation tient un rôle central dans l'endométriose, en **initiant la cicatrisation et favorisant le développement de la fibrose**.

Lors d'une atteinte tissulaire, la réponse inflammatoire se déclenche pour initier la réparation tissulaire. Il permet aux leucocytes de libérer des prostaglandines<sup>42</sup>, des chimiokines et des cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-1, 6, 8 et le TNF facteur de nécrose tumorale)<sup>39</sup> afin d'activer les myofibroblastes, jouant un rôle clé dans la cicatrisation. Néanmoins, les myofibroblastes produisent à leur tour des **molécules pro-inflammatoires** et attirent de

nombreuses cellules immunitaires telles que les **macrophages** qui participent à la persistance de la fibrose et qui activent les cellules naïves des myofibroblastes nommées fibrocytes<sup>42</sup>.

Les macrophages jouent un rôle majeur dans le remodelage de la matrice extracellulaire et sont à l'origine des processus de fibrinolyse, fibrinogenèse mais aussi de l'activation des fibrocytes et myofibroblastes. Ces derniers vont alors dégrader la matrice, induire des contractions tout en modulant l'équilibre entre les MMPs et leurs inhibiteurs TIMPs, afin de contribuer à la fibrose pathologique<sup>42</sup>.

Par ailleurs, la dégradation des globules rouges au sein des lésions, entraîne leur phagocytose par les macrophages. Ce processus libère du fer et stimule la production d'espèces réactives de l'oxygène. Le **stress oxydatif** aggrave l'inflammation et entretient les lésions<sup>39</sup>, établissant un cercle vicieux inflammatoire et fibrotique.

Dans l'endométriose, cette inflammation chronique entraîne l'apparition de tissu cicatriciel reliant les organes entre eux *via* des **adhérences** et créant des **nodules douloureux**. Les principaux effecteurs cellulaires de cette fibrose sont les macrophages et myofibroblastes, ce qui en fait des cibles d'intérêt pour les recherches thérapeutiques.

Enfin, l'accumulation des médiateurs de l'inflammation dans les tissus atteints recrute les granulocytes, macrophages et cellules tueuses naturelles (NK) perturbant la régulation du système immunitaire<sup>39</sup>.

## 2) Génétique et épigénétique

### a. Génétique

Plusieurs travaux ont étudié l'influence de la génétique sur l'endométriose. Ils ont mis en évidence que plusieurs gènes sont impliqués, avec une grande variabilité allélique entre les individus. La première étude parue dans les années 1980 a su démontrer que les femmes ayant un membre de la famille au premier degré ou au second degré atteint d'endométriose, ainsi que les jumelles, présentent un risque global d'endométriose compris **entre 2 et 7%** alors que ce risque n'est que de 0.6% chez les femmes témoins. Ce risque peut atteindre **51%** chez les jumelles homozygotes.

En effet, Simpson *et al.* ont démontré que lorsque la sœur ou mère d'une même famille était touchée, le risque de développer de l'endométriose<sup>2</sup> est **multiplié par 6** dû aux rôles significatifs des antécédents familiaux<sup>33</sup>.

Une autre étude portant sur les jumelles a montré que le risque de développer de l'endométriose est **multiplié par 2,3** lorsque la fratrie est atteinte. Ce risque est plus élevé

chez les jumeaux homozygotes que chez les dizygotes, ce qui soutient la théorie de la génétique mais sans pour autant exclure les facteurs environnementaux.<sup>2</sup>

Les études de liaisons chromosomiques permettant de rechercher les localisations des gènes à l'origine de cette maladie, ont montré la possibilité de **transmission concomitante de deux allèles de deux gènes différents**. Ces transmissions montrent les locus de susceptibilité des chromosomes 10 et 20. Le **locus 10q26** est déjà connu par son expression aberrante de EMX2 et PTEN. EMX2 code pour un facteur de transcription présent dans le développement de l'appareil génital et peut jouer un rôle dans la régulation de la prolifération cellulaire. Son expression est majorée dans l'endomètre eutopique des femmes atteintes d'endométriose. PTEN est un gène suppresseur de tumeur impliqué dans le cancer de l'endomètre et dont les mutations sont parfois associées à une prédisposition familiale d'endométriose<sup>44</sup>.

D'autres études, avec des techniques de clonage positionnel, ont identifié des gènes impliqués dans le développement de l'endométriose, jouant un rôle dans la synthèse de stéroïdes, le développement cellulaire, la capacité d'adhésion et d'invasion, la transformation des cellules saines en cellules malignes (5q, 6q, 9q, 11q et 22q).

Grâce au séquençage complet du génome humain, la variation d'une seule base (Single Nucleotide Polymorphism) dans l'ADN, peut être étudiée afin d'ouvrir la voie à de nouveaux outils diagnostic<sup>38</sup>.

### **b. Epigénétique**

Les modifications épigénétiques correspondent à des modifications de l'expression des gènes sans altération de la séquence d'ADN<sup>43</sup>. Ces modifications sont transmises d'une génération cellulaire à une autre au cours d'une mitose et parmi ces modifications il est retrouvé<sup>44</sup> :

#### **- Méthylation de l'ADN :**

##### **○ Hyperméthylation des gènes<sup>43</sup> :**

- Le **promoteur du gène HOXA10** présent dans l'endomètre de la femme atteinte d'endométriose est hyperméthylé, cela induit une diminution de son expression avec une perturbation de la capacité d'implantation utérine et donc une diminution de la fertilité.
- Le **promoteur du récepteur à la progestérone PR-B** est également hyperméthylé, ce qui diminue son expression et contribue à la résistance à la progestérone. Les récepteurs PR-A et PR-B proviennent

du même gène, mais PR-B est très fortement diminué voire absent, ainsi le déséquilibre entre les deux isoformes est en faveur d'une résistance hormonale caractéristique de la maladie.

Une étude avec une stimulation prolongée du TNF- $\alpha$  a montré une hyperméthylation partielle du promoteur de PR-B, illustrant le lien entre inflammation chronique et modifications épigénétiques.

- Le **promoteur du gène des E-cadhérines** étant lui aussi hyperméthylé, cela induit une diminution de son expression et donc une rupture des jonctions intercellulaires avec une augmentation du potentiel invasif des cellules. De plus, elles sont connues pour être des suppresseurs de tumeur<sup>44</sup>.
  - **Hypométhylation** des gènes : A l'inverse, certains gènes hypométhylés vont voir leur expression augmenter, notamment ceux codant pour les **récepteurs aux œstrogènes, les facteurs de synthèse des hormones stéroïdes et l'aromatase**<sup>44</sup>.
- **Modification de l'histone** : jouant un rôle dans l'immunité et le remaniement tissulaire, avec des phénomènes d'acétylation et de méthylation
- **ARN non codants** : modulent les gènes principaux de l'inflammation, la fibrose et l'angiogenèse.

Comme pour les altérations génétiques, les avancées scientifiques permettent d'ouvrir les recherches diagnostiques à de nouveaux biomarqueurs non invasifs<sup>43</sup>.

### 3) Facteurs environnementaux

#### a. L'impact des perturbateurs endocriniens

L'exposition à des produits chimiques environnementaux, notamment les **perturbateurs endocriniens**, est susceptible d'altérer le système endocrinien chez la femme<sup>43</sup>.

Les travaux menés par Herlier et Donnez ont mis en évidence une association entre l'endométriose péritonéale et des concentrations sanguines élevées en **dioxines**<sup>38</sup>. Ainsi, une quantité suffisante de dioxines pourrait constituer un facteur de risque dans le déclenchement de l'endométriose<sup>44</sup>.

Les dioxines sont des xénobiotiques toxiques pour l'Homme, dont l'élimination repose sur la biotransformation et la détoxification. Lors de la détoxification des xénobiotiques, il y a deux étapes :

- La phase I, impliquant le cytochrome P450, qui génère des époxydes susceptibles d'interagir avec l'ADN et pouvant aboutir à des mutations, des cancers et des atteintes tératogènes<sup>38</sup>.
- La phase II est influencée par le polymorphisme génétique, notamment celui des gènes de la glutathion-S-transférase M1 et T1 (GSTM1 et GSTT1)<sup>43</sup> et de l'enzyme N-acétyltransférase 2 (NAT2), pouvant moduler la sensibilité individuelle aux effets toxiques<sup>38</sup>.

Par ailleurs, les dioxines seraient susceptibles d'altérer l'équilibre hormonal en affectant les récepteurs aux œstrogènes et en contribuant à la résistance à la progestérone<sup>44</sup>.

### b. Le rôle des bactéries dans l'endométriose

D'après certaines études, les femmes atteintes d'endométriose ont un sang menstruel fortement contaminé par ***Escherichia Coli*** et d'autres pathogènes (*Gardnerella*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Actinomyces*, *Corynebacterium*, *Fusobacterium*, *Prevotella* et *Propionibacterium*). A la différence, les femmes non malades ont un microbiote majoritairement composé de ***Lactobacillus sp***<sup>45</sup>.

La colonisation bactérienne provoque une inflammation locale<sup>46</sup> et pourrait expliquer la dissémination des cellules endométriales ectopiques<sup>45</sup>.

Aujourd'hui, aucune preuve ne permet d'utiliser le microbiote comme outil de diagnostic dans l'endométriose. Néanmoins, *Helicobacter spp* présent dans le microbiote intestinal pourrait servir au diagnostic précoce, tandis que *Anaerococcus spp* présent dans le microbiote vaginal pourrait aider à évaluer le stade de la maladie.

La dysbiose observée chez les patientes, qu'elle soit intestinale, reproductive, ou de façon plus indirecte, orale, ne permet pas de déterminer s'il s'agit d'une cause initiale ou une conséquence de l'endométriose. Les données actuelles montrent une relation bidirectionnelle dans laquelle la dysbiose et l'endométriose s'entretiennent au sein d'un cercle inflammatoire auto-entretenu.

Le nombre d'études étant très limité, les résultats issus de la recherche ne sont pas encore applicables en pratique clinique<sup>46</sup>.

## **PARTIE 2 :**

# **LE DIAGNOSTIC DE L'ENDOMETRIOSE**

Le diagnostic de l'endométriose reste complexe et peut nécessiter un délai de 3 à 10 ans. Les difficultés rencontrées sont nombreuses : la sous-estimation de la symptomatologie, le manque de compréhension, la banalisation des douleurs menstruelles, l'hétérogénéité des manifestations cliniques - allant des patientes asymptomatiques aux patientes avec des formes sévères associées à de l'adénomyose - et enfin la non-spécificité des symptômes.

Néanmoins, les femmes souffrant de cette maladie, présentent d'autres pathologies associées : le syndrome de l'intestin irritable, la cystite interstitielle, la fibromyalgie, les atteintes rénales, ... permettant d'orienter le diagnostic lors du premier entretien clinique<sup>47,48</sup>.

**L'interrogatoire, l'examen clinique** ainsi que les **techniques d'imagerie** constituent les techniques actuelles les plus utilisées. D'autres approches plus récentes et non invasives, telles que le **test salivaire**, permettent d'élargir le diagnostic aux patientes dans le besoin.

## **I. L'interrogatoire**

**L'anamnèse** réalisée par un médecin généraliste, un gynécologue ou une sage-femme est primordiale pour orienter le diagnostic<sup>49</sup>.

Elle aborde plusieurs points :

- L'impact sur la qualité de vie et le bien-être
- L'intensité, le type, la durée, la fréquence des symptômes douloureux : dysménorrhées, dyspareunies (fréquence très élevée de ces douleurs : entre 30 et 80%), douleurs pelviennes chroniques, et douleurs musculosquelettiques
- L'atteinte de la fertilité (touche 30 à 50% des femmes souffrant d'endométriose)
- Les atteintes anatomiques : adhérences, kystes, malformations utérines
- Les facteurs de risques
- Les symptômes associés : saignements (ménorragies et métrorragies), troubles digestifs (dyschésies), urinaires et sexuels<sup>39,47-50</sup>

### **A) Les outils diagnostic des atteintes endométriales**

Des outils sont mis en place afin d'aider les professionnels de santé. Le plus utilisé pour déterminer l'atteinte anatomique de la maladie, est **l'American Society for Reproductive Medicine** datant de 1996 (Figure 13). Cette classification de l'endométriose repose sur une analyse multiplanaire des organes de la cavité pelvienne (la taille, la profondeur, les différentes atteintes, la densité des adhérences). Cependant, elle n'est que peu utilisée dans la vie courante, mais plutôt dans des études, car elle décrit assez mal les atteintes des organes avoisinants (rectum, vessie, ...). Un score compris entre 1 et plus de 40 permet de déterminer

les stades et le type d'endométriose (<15 : endométriose superficielle, > 40 : endométriose profonde)<sup>38,39</sup>.



### THE AMERICAN FERTILITY SOCIETY REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS

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

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

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

Additional Endometriosis: \_\_\_\_\_

Associated Pathology: \_\_\_\_\_

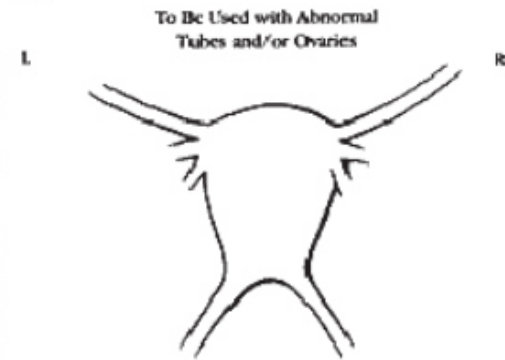
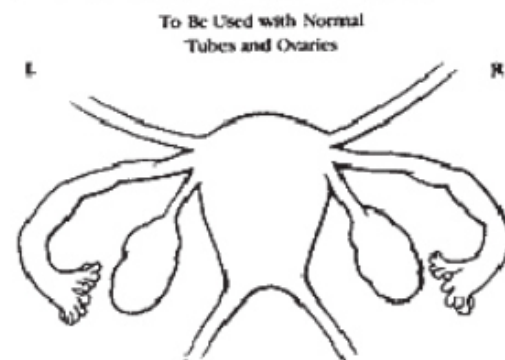


Figure 13 : Extrait de la classification de l'American Society for Reproductive Medicine<sup>39</sup>

La seconde classification la plus répandue date de 2019. Il s'agit de la **dEPI** (Deep Pelvis Endometriosis Index) (Figure 14). Cette classification permet d'observer la coupe transversale du pelvis découpée en 9 sections afin de différencier les organes touchés et les localisations des lésions d'endométriose. La classification est établie avec un système de point :

- 1 compartiment touché = 1 point (qu'importe le nombre de tissus atteints)
- Lorsque la paroi pelvienne ou digestive est touchée = 1 point supplémentaire

Avec le score obtenu, une hiérarchisation des lésions est réalisée :

- Lorsqu'au moins 2 compartiments sont touchés, il s'agit d'une atteinte minime
- Lorsqu'entre 3 et 4 compartiments sont atteints, il s'agit d'une atteinte modérée
- Lorsqu'au moins 5 compartiments sont lésés, il s'agit d'une atteinte extensive

Ce résultat permet aux professionnels de santé de **déterminer le type d'opération, le temps de l'intervention** ainsi que les **possibles complications**. L'avantage de cet outil est sa **reproductibilité**, contrairement à la classification Enzian qui est souvent utilisée mais qui ne permet pas de connaître les complications post-opératoires et ne tient pas compte des atteintes latérales. Le questionnaire Enzian est utilisé pour l'endométriose profonde mais ne compte que 3 sections ce qui limite son utilisation<sup>51</sup>.

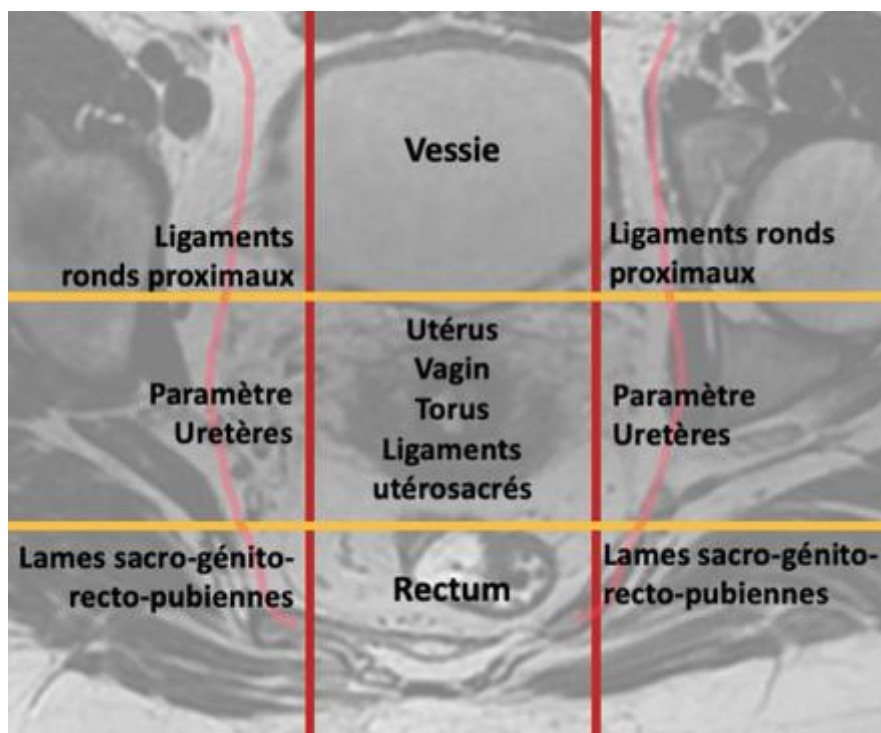


Figure 14 : Les 9 compartiments de la classification dEPI<sup>51</sup>

D'autres outils développés par des associations, comme EndoFrance sont mis à disposition pour les patientes et les professionnels de santé (médecins, gynécologues, sage-femmes, et pharmaciens) :

- **Shiny Deva** (Figure 15) : c'est un auto-questionnaire créé par les femmes atteintes d'endométriose, donc plus pertinent et proche de la réalité. Il permet d'orienter les patientes vers la technique diagnostique la plus adaptée ainsi que la prise en charge et donne un résultat probabiliste de l'atteinte<sup>49</sup>.

Paramètres d'entrée

Age :  

183045

18212427303336394245

Au cours des derniers mois, avez-vous souffert de façon régulière de :

Douleurs pelviennes spontanées :

Douleurs fortes, violentes, localisées dans le bas du ventre, pendant les règles :  

Oui

Douleurs fortes, violentes, localisées dans le bas du ventre, en dehors des règles :  

Oui

Les douleurs sont d'une forte intensité, elles sont violentes, envahissantes, insupportables :  

Non

Au fur et à mesure des années, les douleurs s'aggravent avec le temps :  

Non

Statut/Sortie

[1] "Le serveur est prêt pour le calcul."

Vous appartenez au :

Votre probabilité d'avoir une endométriose est de :

Calcul basé sur vos réponses au questionnaire et sur un taux de prévalence hypothétique de 34 % avant le test. Ce calcul ne remplace pas une consultation médicale.

Figure 15 : Extrait de l'algorithme Shiny Deva<sup>49</sup>

Ce questionnaire peut aussi être réalisé au comptoir en officine lors d'un entretien patient confidentiel.

- **Luna For Health** : c'est une application permettant le dépistage, la mesure et l'évaluation de l'endométriose. Elle est validée scientifiquement, certifiée CE en tant que dispositif médical et est disponible gratuitement sur téléphone<sup>49</sup>.

#### B) Les outils d'aide au diagnostic des douleurs endométriales

Cet outil sorti en 2021 n'est pas à visée diagnostique mais uniquement pour **estimer la douleur et assurer le suivi**. Il s'agit d'un **questionnaire EndoPain-4D** (Figure 16), de 21 items, divisé en 4 parties et comprenant des questions sur les types de symptômes (douleurs pelviennes, dyspareunies, troubles intestinaux et autres symptômes associés). Chaque partie obtient un score, ce qui permet d'avoir un score global et plus celui-ci est élevé, plus la douleur est importante. Il est aussi possible d'utiliser ce questionnaire au comptoir mais il faut être vigilant quant à l'interprétation, et avoir l'accord des auteurs pour l'utiliser<sup>52</sup>.

## Questionnaire about gynaecological and pelvic pain symptoms (ENDOPAIN-4D)

All the questions are important so please tick **one box for each question**

**Over the past few months, have you regularly suffered from:**

- 1 a Severe, violent pain in **the lower abdomen**, during your period YES ☐ NO ☐

*IF YES* how would you rate your **usual** pain?

b

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10

*IF YES* how would you rate your pain **at its worst**?

c

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10

No pain = 0

The worst pain imaginable = 10

*If you DO NOT HAVE ANY PERIODS at the moment please tick here* ☐

- 2 a Severe, violent pain in **the lower abdomen**, between periods YES ☐ NO ☐

*IF YES* how would you rate your **usual** pain?

b

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10

*IF YES* how would you rate your pain **at its worst**?

c

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10

No pain = 0

The worst pain imaginable = 10

Figure 16 : Extrait du questionnaire Endopain-4D<sup>52</sup>

De nombreuses autres échelles plus classiques sont encore aujourd'hui utilisées afin d'optimiser la prise en charge et d'homogénéiser les techniques utilisées entre professionnels de santé. Il est important pour les patientes de réaliser un contrôle régulier pour suivre l'évolution de la pathologie avant ou pendant la prise d'un traitement.

Les trois échelles les plus communément appliquées, sont celles retrouvées pour tous types de pathologies :

- **L'échelle visuelle analogique (EVA)**<sup>33</sup> (Figure 17) : elle mesure l'intensité de la douleur allant de 0 : aucune douleur à 10 : douleur maximale ressentie par la patiente.

Cette réglette horizontale permet à la patiente de situer sa douleur, au recto, et au soignant de l'interpréter, au verso. Une douleur supérieure à 3 nécessite un traitement antalgique :

- Entre 3 et 5 : une douleur modérée
- Entre 5 et 7 : une douleur intense
- Supérieure à 7 : une douleur maximale, difficilement surmontable

Cette échelle est simple d'utilisation, reproductible et facile pour l'auto-évaluation, cependant elle ne traite que l'intensité de la douleur et nécessite d'avoir un score de Glasgow correct (indicateur de l'état de conscience), supérieur à 12<sup>53</sup>.

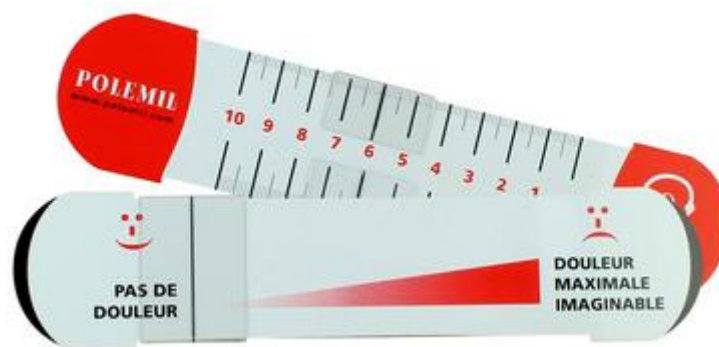


Figure 17 : Echelle EVA<sup>53</sup>

- **L'échelle verbale simple (EVS)**<sup>33</sup> (Figure 18) : elle mesure l'intensité de la douleur grâce à un score allant de 0 : aucune douleur à 4 : douleur très intense. La patiente évalue ainsi à combien elle perçoit sa douleur et les professionnels de santé adaptent la prise en charge selon ses réponses. A partir du score de 1/4 un traitement antalgique est envisagé.

L'avantage et les inconvénients de cette technique sont identiques à celle de l'EVA, néanmoins, un inconvénient supplémentaire est retrouvé car cette technique est moins sensible que l'EVA et l'échelle numérique (EN) car elle ne comporte que 5 catégories<sup>54</sup>.

|                             |   |
|-----------------------------|---|
| Absence de douleur          | 0 |
| Douleur faible              | 1 |
| Douleur modérée             | 2 |
| Douleur intense             | 3 |
| Douleur extrêmement intense | 4 |

Figure 18 : Echelle EVS<sup>54</sup>

- **L'échelle numérique (EN)**<sup>33</sup> (Figure 19) : elle repose sur les mêmes caractéristiques que les deux échelles précédentes mais permet de mesurer l'intensité de 0 à 10, permettant à cet outil d'être plus précis que l'EVS<sup>55</sup>.

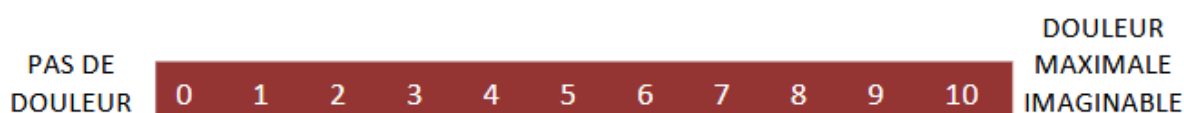


Figure 19 : Echelle EN<sup>55</sup>

Néanmoins, ces échelles sont assez standards, et l'évaluation des douleurs d'endométriose est assez complexe par la multitude des symptômes, la pression sociale, l'atteinte psychique et la grande part subjective de ces évaluations variant d'une patiente à une autre. Ainsi, d'autres scores et questionnaires ont émergé afin d'améliorer la précision des outils utilisés :

- Le questionnaire « **Endometriosis pain and bleeding diary** »<sup>33</sup> (Figure 20) : ce questionnaire permet de mesurer les symptômes douloureux liés à l'endométriose sur une période de 24 heures, à partir de 20 questions portant sur différentes thématiques : présence de douleurs pendant les menstruations et/ou en dehors, types de saignements lors des menstruations ou en période inter menstruelle, la fréquence d'utilisation des protections périodiques et sur l'activité sexuelle<sup>56</sup>. Une fois ce questionnaire rempli, il doit être complété quotidiennement pendant plusieurs semaines afin d'observer les résultats sur le long terme.

Cependant le problème de ce score est la subjectivité ainsi que l'assiduité qui n'est pas toujours correcte, ainsi il est possible de l'utiliser mais de préférence en complément d'un autre outil d'évaluation<sup>33</sup>.

The first questions are about pain. Please be sure to think only about **pain related to your endometriosis** when answering these questions.

|   |                                                                               | Yes                   | No                                           |
|---|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------|
| 1 | During the past 24 hours, did you have <u>any</u> endometriosis-related pain? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/><br>Skip to Question 12 |

The next few questions ask about **intermittent or periodic** endometriosis-related pain, pain that tends to come and go. These are then followed by a few questions about **continuous or constant** endometriosis-related pain, pain that tends to last a while.

|                       |                                                                                                                                                                                                                                            | Yes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | No                                           |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |   |   |   |    |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |         |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---|---|---|----|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----------------------|
| 2                     | During the past 24 hours, did you have any <u>intermittent or periodic pain</u> , such as sudden pains or cramps that came and went?                                                                                                       | <input type="radio"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <input type="radio"/><br>Skip to Question 6  |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |   |   |   |    |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |         |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |
| 3                     | During the past 24 hours, at its <u>worst</u> , how severe was your <u>intermittent or periodic pain</u> ?                                                                                                                                 | <table border="1"> <thead> <tr> <th>0</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>5</th> <th>6</th> <th>7</th> <th>8</th> <th>9</th> <th>10</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>No Pain</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Worst Pain Imaginable</td> </tr> </tbody> </table> |                                              | 0                     | 1                     | 2                     | 3                     | 4                     | 5                     | 6                     | 7 | 8 | 9 | 10 | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | No Pain |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Worst Pain Imaginable |
| 0                     | 1                                                                                                                                                                                                                                          | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 3                                            | 4                     | 5                     | 6                     | 7                     | 8                     | 9                     | 10                    |   |   |   |    |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |         |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/>                                                                                                                                                                                                                      | <input type="radio"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <input type="radio"/>                        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |   |   |   |    |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |         |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |
| No Pain               |                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                              |                       |                       |                       |                       |                       |                       | Worst Pain Imaginable |   |   |   |    |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |         |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |
| 4                     | During the past 24 hours, about how many episodes of <u>intermittent or periodic pain</u> did you experience? An episode of intermittent or periodic pain is the number of sudden pains occurring together with a clear beginning and end. | <input type="text"/> episodes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                              |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |   |   |   |    |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |         |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |
| 5                     | During the past 24 hours, <u>on average</u> , about how long did each of your episode(s) of <u>intermittent or periodic pain</u> last? Please indicate either the approximate number of minutes or seconds                                 | <input type="text"/> minutes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | or <input type="text"/> seconds              |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |   |   |   |    |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |         |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |
| 6                     | During the past 24 hours, did you have any <u>continuous or constant pain</u> , such as cramping or aching in your abdomen or lower back that lasted awhile?                                                                               | <input type="radio"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <input type="radio"/><br>Skip to Question 11 |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |   |   |   |    |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |         |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |

Figure 20 : Extrait du questionnaire Endometriosis pain and bleeding diary<sup>56</sup>

- Le score « Biberoglu and Behrman »<sup>33</sup> (Figure 21) : ce questionnaire adapté à l'endométriose se concentre sur les symptômes en particulier la règle des 3D : dysménorrhées, douleurs pelviennes chroniques et dyspareunies ainsi que sur la sensibilité à la palpation lors de l'examen gynécologique<sup>57</sup>.

Les résultats obtenus, de 0 à 15, correspondent à l'intensité des douleurs et se découpent en 4 catégories : absence de douleurs, douleurs légères, douleurs modérées et douleurs sévères. Malheureusement, il ne prend pas en compte la symptomatologie invalidante de l'endométriose<sup>58</sup>.

|                                                                  |                                                                                |                                            |       |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------|
| <b>A. Pelvic pain</b>                                            |                                                                                |                                            |       |
| None                                                             | 0                                                                              |                                            |       |
| Mild                                                             | 1 = Occasional pelvic discomfort                                               |                                            |       |
| Moderate                                                         | 2 = Noticeable discomfort for most of the cycle                                |                                            |       |
| Severe                                                           | 3 = Requires strong analgesics. Persists during cycle when not menstruating    |                                            |       |
| <b>B. Dysmenorrhea</b>                                           |                                                                                |                                            |       |
| None                                                             | 0                                                                              |                                            |       |
| Mild                                                             | 1 = Some loss in work efficiency                                               |                                            |       |
| Moderate                                                         | 2 = In bed part of the day, occasional loss of work efficiency                 |                                            |       |
| Severe                                                           | 3 = In bed one or more days, incapacitation                                    |                                            |       |
| <b>C. Dyspareunia</b>                                            |                                                                                | <b>Total Pelvic Pain Score (A + B + C)</b> |       |
| None                                                             | 0                                                                              | None                                       | 0     |
| Mild                                                             | 1 = Tolerated discomfort                                                       | Mild                                       | 1 - 3 |
| Moderate                                                         | 2 = Intercourse painful to the point of causing interdiction                   | Moderate                                   | 4 - 6 |
| Severe                                                           | 3 = Avoids intercourse because of pain                                         | Severe                                     | 7 - 9 |
| <b>D. Pelvic Tenderness</b>                                      |                                                                                |                                            |       |
| None                                                             | 0                                                                              |                                            |       |
| Mild                                                             | 1 = Minimal tenderness on palpation                                            |                                            |       |
| Moderate                                                         | 2 = Extensive tenderness on palpation                                          |                                            |       |
| Severe                                                           | 3 = Unable to palpate because of tenderness                                    |                                            |       |
| <b>E. Induration</b>                                             |                                                                                | <b>Total Physical Sign Score (D + E)</b>   |       |
| None                                                             | 0                                                                              | None                                       | 0     |
| Mild                                                             | 1 = Uterus freely mobile, induration in the cul-de-sac                         | Mild                                       | 1 - 2 |
| Moderate                                                         | 2 = Thickened and indurated adnexa and cul-de-sac, restricted uterine mobility | Moderate                                   | 3 - 4 |
| Severe                                                           | 3 = Nodular adnexa and cul-de-sac, uterus frequently frozen                    | Severe                                     | 5 - 6 |
| <b>Total Symptom and Sign Severity Score (A + B + C + D + E)</b> |                                                                                |                                            |       |
| None                                                             | 0                                                                              |                                            |       |
| Mild                                                             | 1 - 2                                                                          |                                            |       |
| Moderate                                                         | 3 - 5                                                                          |                                            |       |
| Severe                                                           | 6 - 10                                                                         |                                            |       |
| Very severe                                                      | 11 - 15                                                                        |                                            |       |

Figure 21 : Score Biberoglu and Behrman<sup>59</sup>

- Le questionnaire DN4 « Douleurs neuropathiques en 4 parties » (Figure 22) : elle mesure la sensibilité nerveuse présente depuis plus de 3 mois et après réalisation d'imageries peu concluantes<sup>57</sup>. Elle permet au professionnel de santé d'interroger lui-même le patient afin d'avoir les réponses les plus justes possibles. Une fois les 10 questions posées, le résultat est obtenu et permet d'entreprendre un traitement antalgique s'il est supérieur à 4. Cette échelle est rapide d'utilisation et très précise sur les douleurs neuropathiques, retrouvées ici à la suite des lésions d'endométriose touchant certains nerfs<sup>60</sup>.

**QUESTION 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?**

|                                  | Oui                      | Non                      |
|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. Brûlures                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Sensation de froid douloureux | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Décharges électriques         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**QUESTION 2 : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?**

|                     | Oui                      | Non                      |
|---------------------|--------------------------|--------------------------|
| 4. Fourmillements   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Picotements      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Engourdissements | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Démangeaisons    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**QUESTION 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :**

|                            | Oui                      | Non                      |
|----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 8. Hypoesthésie au tact    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Hypoesthésie à la pique | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**QUESTION 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :**

|                   | Oui                      | Non                      |
|-------------------|--------------------------|--------------------------|
| 10. le frottement | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**OUI = 1 point**

**NON = 0 point**

**Score du patient :    / 10**

Figure 22 : Echelle DN4<sup>60</sup>

Grâce à l'utilisation de ces nouvelles classifications, ainsi qu'aux réponses apportées lors de l'interrogatoire, les professionnels de santé ont pu mettre en évidence que la localisation des lésions était corrélée à certains types de douleurs :

- L'atteinte des ligaments utérosacrés provoque des dyspareunies profondes
- L'atteinte de la cloison recto-vaginale peut susciter des douleurs lors de la défécation
- L'atteinte des voies urinaires mène à des inconforts lors de la miction
- L'atteinte digestive se retrouve liée aux symptômes digestifs de manière générale

Toutefois, la taille des lésions n'est aucunement liée à l'intensité des douleurs ressenties<sup>33</sup>.

C) Les outils diagnostic de l'impact sur la qualité de vie des femmes atteintes d'endométriose

L'endométriose et ses symptômes, dont la douleur, entraînent un fort retentissement sur la vie quotidienne. En effet, cela peut entraîner une invalidité nécessitant un arrêt de travail, une diminution de la capacité à réaliser les activités du quotidien, une asthénie chronique ou encore une dépression. Il est donc important de déceler ces difficultés, avec des échelles :

- **Echelle MOS SF-36** (Figure 23) : il s'agit de l'échelle la plus couramment utilisée, mais ce n'est pas la plus précise. Cependant, elle permet de comparer l'impact sur la qualité de vie des femmes atteintes d'endométriose avec celles atteintes d'autres pathologies ou encore celles considérées comme population saine/témoin<sup>33</sup>.

Cet auto-questionnaire à destination de la patiente est un outil aussi utilisé pour évaluer le bien-être des salariés en entreprise et a montré son efficacité en établissant un score allant de 0 (faible qualité de vie) à 100 (forte qualité de vie) sur les caractéristiques physiques et psychiques des 4 dernières semaines. La moyenne se trouve autour de 50.

L'auto-questionnaire contient 36 questions afin d'évaluer huit catégories différentes : l'activité physique, les limites dues à l'état physique et psychique, les douleurs, la santé physique perçue, la vitalité, les relations avec autrui, la santé mentale<sup>61</sup>.

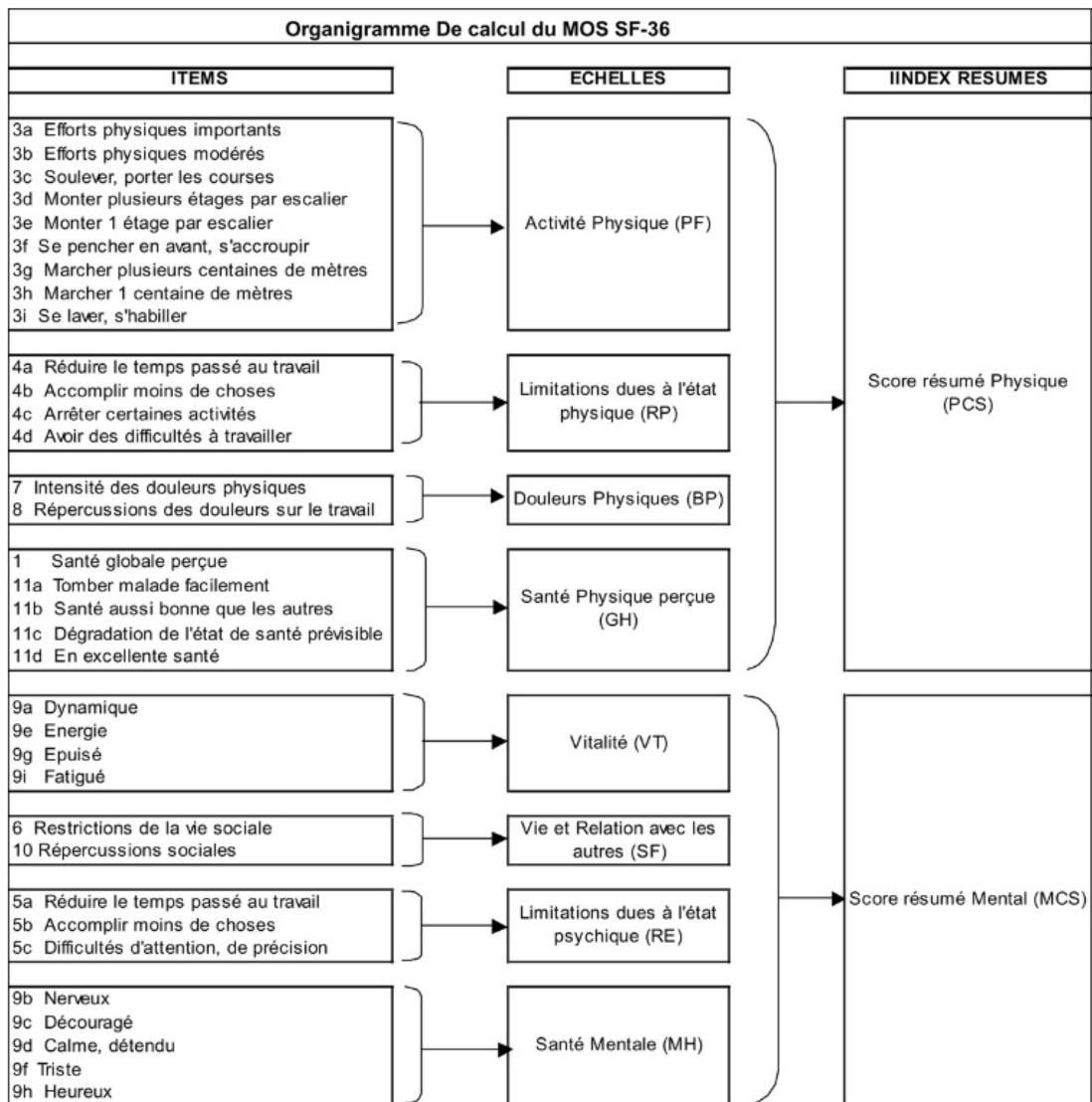


Figure 23 : Echelle MOS SF-36<sup>61</sup>

- **Echelle EHP-30<sup>33</sup>** (Figure 24) : Il s'agit du questionnaire principal concernant les femmes atteintes d'endométriose. Il comprend 2 parties et 53 items :

- La première : 30 items balayant des sujets comme la douleur, le contrôle et l'impuissance, le bien-être émotionnel, le soutien social et l'image de soi
- La seconde : 23 items répartis en 6 sous-groupes : travail, relation avec les enfants, relations sexuelles, profession médicale, traitement, infertilité.

Le résultat est compris entre 0 et 100 ce qui permet de connaître l'impact de la pathologie sur la qualité de vie<sup>62</sup>.

### Partie 1 : Questionnaire général

Au cours des 4 dernières semaines

A cause de votre endométriose, dans quelle mesure avez-vous...

|   |                                                                                                                  | Jamais | Rarement | Parfois | Souvent | Toujours |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------|---------|---------|----------|
| 1 | Été incapable d'avoir une vie sociale (sortir, aller à des événements sociaux,...) à cause de la douleur ?       |        |          |         |         |          |
| 2 | Été incapable de faire des travaux domestiques (tâches ménagères, ...) à cause de la douleur ?                   |        |          |         |         |          |
| 3 | Trouvé difficile de rester debout à cause de la douleur ?                                                        |        |          |         |         |          |
| 4 | Trouvé difficile de rester assise à cause de la douleur ?                                                        |        |          |         |         |          |
| 5 | Trouvé difficile de marcher à cause de la douleur ?                                                              |        |          |         |         |          |
| 6 | Trouvé difficile de faire de l'exercice ou les activités de loisirs que vous aimez faire à cause de la douleur ? |        |          |         |         |          |
| 7 | Perdu l'appétit ou été incapable de manger à cause de la douleur ?                                               |        |          |         |         |          |
| 8 | Trouvé difficile de dormir normalement à cause de la douleur ?                                                   |        |          |         |         |          |
| 9 | Été obligée de devoir aller au lit ou de vous allonger à cause de la douleur ?                                   |        |          |         |         |          |

Figure 24 : Extrait de l'échelle EHP-30<sup>63</sup>

- **Echelle EHP-5** (Figure 25) : il s'agit d'un résumé de l'échelle précédente, ce qui est plus simple d'utilisation pour poser un diagnostic rapide<sup>33</sup>. Pour les femmes se présentant au comptoir à l'officine avec des symptômes évocateurs, il est possible de prendre le temps dans un espace de confidentialité afin de réaliser le test et d'aider à orienter le diagnostic de la patiente. Le résultat obtenu ne sera compris qu'entre 0 et 44, et réparti en 4 grades différents :
  - Grade 0 : aucune répercussion sur l'état de santé global
  - Grade 1 : douleur faible soulagée par des antalgiques
  - Grade 2 : douleur modérée, avec une atteinte de la qualité de vie
  - Grade 3 : douleur sévère avec de nombreux symptômes invalidants affectant les activités de la vie quotidienne<sup>64</sup>

## Évaluation de la qualité de vie de la femme atteinte d'endométriose.

Nom : \_\_\_\_\_

Date : \_\_\_\_\_

Prénom : \_\_\_\_\_

TTT suivis au cours des 4 dernières semaines : \_\_\_\_\_

### QUESTIONNAIRE EHP-5 (Endometriosis Health Profile)

score de de 0 à 44

Au cours des **quatre dernières semaines**, combien de fois, du fait de votre endométriose...

|                                                                                               | 0<br>Jamais           | 1<br>Rarement         | 2<br>Parfois          | 3<br>Souvent          | 4<br>Toujours         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Avez-vous éprouvé des difficultés à marcher à cause des douleurs ?                            | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Avez-vous eu l'impression que vos symptômes réglaient votre vie ?                             | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Avez-vous eu des changements d'humeur ?                                                       | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Avez-vous eu l'impression que les autres ne comprenaient pas ce que vous enduriez ?           | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Avez-vous eu l'impression que votre apparence avait changée ?                                 | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Avez-vous été incapable d'assurer des obligations professionnelles à cause des douleurs ?     | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Avez-vous trouvé difficile de vous occuper de votre/vos enfant.s ?                            | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Vous êtes-vous sentie inquiète à l'idée d'avoir des rapports sexuels à cause de la douleurs ? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Avez-vous eu le sentiment que les médecins pensaient que c'était dans votre tête ?            | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Avez-vous été déçue parce que le traitement ne marchait pas ?                                 | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Vous êtes-vous sentie déprimée face à l'éventualité de ne pas avoir d'enfant.s ?              | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

Total :

Figure 25 : Echelle EHP-5<sup>65</sup>

## **II. L'examen gynécologique**

L'objectif du médecin est de déceler les symptômes dus à l'endométriose, grâce à l'interrogatoire et l'examen physique<sup>47</sup>.

Cependant, l'examen gynécologique possède une **valeur diagnostique limitée et très variable**. Pour augmenter la sensibilité et la spécificité de l'examen, il est recommandé que le professionnel réalise un **diagnostic différentiel** : fibromes, abcès, endométrites, grossesses extra-utérines, inflammation utérine, pelvienne et/ou diverticulites, atteintes musculosquelettiques et atteintes appendiculaires<sup>39</sup>.

L'examen doit être réalisé avec le **consentement éclairé** de la patiente sexuellement active. A chaque étape de l'examen, elle est en droit de renoncer et d'y mettre fin car cela peut causer de l'inconfort et de la douleur<sup>47,48</sup>.

Le professionnel de santé qui réalise l'examen clinique analyse les diverses atteintes au niveau des organes avoisinants (lésions digestives, urétérales, sigmoïdes, iléo-caecales) ainsi que les sphères touchées par l'endométriose : atteintes neurologiques, immunologiques, environnementales (bien-être, stress, modifications hormonales)<sup>47</sup>.

**L'atteinte neurologique** provient des lésions inflammées, avec les lésions précoces qui augmentent le taux de prostaglandines et les lésions avancées qui stimulent les voies neuronales. Certains facteurs de croissance nerveux (protéine S100 et PGP9.5) situés au sein des lésions jouent un rôle dans la douleur. Ainsi, le nombre de fibres nerveuses chez la femme atteinte d'endométriose est beaucoup plus important, ce qui pousse les chercheurs à mener des études afin d'espérer l'utiliser dans le diagnostic futur de la maladie.

Cette altération touchant les nerfs, principalement le nerf pelvien, entraîne des douleurs.

Cependant la douleur ne provient pas uniquement des nerfs, la douleur pelvienne est le symptôme le plus retrouvé mais son mécanisme physiopathologique est mal connu. La douleur n'est pas toujours chronique, elle peut être cyclique en fonction de l'imprégnation hormonale (précédant ou suivant les menstruations). Les études menées ont mis en évidence une très vaste pluralité des sources de la douleur :

- **Atteinte vasculaire** : entraînée par les fibroses et adhérences
- **Atteinte histologique** : causée par les endométriomes formant des masses volumineuses et douloureuses, ou encore, d'autres pathologies utérines telles que

l'adénomyose. Il est fortement recommandé de rechercher s'il y a une invasion du myomètre (= adénomyose) en plus de l'endométriose afin de limiter les risques hémorragiques et optimiser au mieux la prise en charge.

- **Atteinte immunologique** : due à une majoration de l'activité et du taux de macrophages dans le liquide péritonéal, ce qui engendre une forte inflammation, douleur et production de prostaglandine, à l'origine d'un cercle vicieux<sup>39,47</sup>.

D'autres symptômes peuvent être observés lors de cet examen :

- Les saignements anormaux
- La fatigue chronique : pâleur cutanée, diminution de la concentration, ralentissement psychomoteur
- Les troubles digestifs : diarrhées, constipations, nausées
- Les excroissances cellulaires : nodules, masses annexielles le long des ligaments, notamment le ligament utérosacré qui est le plus touché par l'endométriose profonde<sup>11,39</sup>.
- Les atteintes anatomiques : rétroversion de l'utérus<sup>48</sup>.

Enfin, les dernières atteintes pouvant être observées sont situées sur les **ovaires** et les **trompes**. Ces adhérences peuvent induire une occlusion et une incapacité des spermatozoïdes à rejoindre l'ovule, ce qui diminue la fertilité. **L'infertilité** n'est pas réellement prouvée dans les études et le lien avec l'endométriose reste à discuter. Cependant, il s'agit du second symptôme le plus retrouvé chez les femmes en âge de procréer souffrant d'endométriose. L'indice de fécondité est compris entre **2 et 10%**, alors que chez les couples dits témoins, le taux est de 15 à 20%.

Lors d'examen invasif, il est possible de distinguer un déclin du tissu ovarien, une inflammation avoisinante, une atteinte immunologique, la présence d'auto-anticorps dirigés contre l'endomètre sur tous les organes, entraînant une variation hormonale. Ces lésions entraînent un cycle de fécondation plus court, du fait de la diminution de la taille des follicules, ainsi que de l'augmentation des cellules en apoptose et de la concentration intracellulaire des facteurs de croissance endothéliaux (VEGF), pouvant entraîner des difficultés à la procréation et compromettre la fécondation<sup>39</sup>.

### III. L'imagerie

L'imagerie fait suite à l'interrogatoire et l'examen gynécologique puisqu'elle permet d'orienter au mieux la prise en charge thérapeutique. Elle contribue à l'avancée diagnostique de la maladie car elle caractérise les types de lésions d'endométriose<sup>47</sup>.

Selon, la Haute Autorité de Santé, **l'échographie pelvienne** ou **endovaginale** sera réalisée en première intention. Il s'agit d'une technique d'imagerie conduite par des radiologues spécialisés et formés, utilisant les ultrasons traversant les couches cellulaires afin de pouvoir observer les organes internes, les kystes simples ou avec de multiples loges ( $\geq 5$  loges). L'échographie endovaginale est invasive, elle nécessite l'insertion d'une sonde dans le vagin, néanmoins elle est plus rigoureuse et apporte plus d'informations sur le col utérin, la mobilité des organes pelviens, les adhérences ainsi que sur l'exclusion des autres pathologies gynécologiques<sup>47-49</sup>. Lors de cet examen, il est recommandé de bien détailler le déroulé et de proposer à la patiente d'insérer elle-même la sonde afin de minimiser la douleur. Il n'est pas réalisable chez toutes les femmes ; en effet en cas de refus ou pour les femmes n'ayant jamais eu de rapport sexuel, il n'est pas possible de faire une échographie endovaginale. Avant cette exploration médicale, en cas d'échographie pelvienne, une préparation digestive est recommandée afin de pouvoir observer au mieux les organes cibles et avoisinants, ainsi que des signes d'adénomyose. De plus, toutes les douleurs ressenties pendant la réalisation de l'imagerie ne doivent pas être prises en compte dans le diagnostic final<sup>66</sup>.

Lors de la consultation, le médecin va possiblement observer des lésions avec des aspects et des stades de développement différents dépendant des marqueurs cellulaires et de la vascularisation. Certaines lésions situées dans l'endomètre eutopique peuvent régresser spontanément en fonction des fluctuations endocriniennes et menstruelles :

- Les lésions **actives précoces ou superficielles** (Figure 26) : sous forme de saillies papuleuses ou lésions vésiculaires translucides rosées. Elles sont très semblables à la composition cellulaire de l'endomètre et nécessitent une biopsie afin de déterminer le caractère malin de ces lésions<sup>38-40</sup>.



Figure 26 : Lésions superficielles d'endométriose observées en imagerie<sup>38</sup>

- Les lésions **actives avancées ou profondes** (Figure 27): sous forme de réaction inflammatoire associée à des remaniements fibreux et des foyers hémorragiques, avec une variabilité chromatique due au pigment de l'hème retrouvé dans le tissu ectopique (allant du noir au vert, en passant par le violet)<sup>38-40</sup>.



Figure 27 : Lésions profondes d'endométriose observées en imagerie<sup>38</sup>

- Les lésions **cicatrisées dormantes** (Figure 28) : sous forme de structures blanches, calcifiées, témoignant de résidus glandulaires, incluses dans un remaniement fibreux avec une vascularisation difficile du tissu ectopique. Ces lésions produisent plus de collagène expliquant leur couleur blanchâtre et leur aspect cicatriciel<sup>38-40</sup>.



Figure 28 : Lésions blanchâtres d'endométriose observées en imagerie<sup>38</sup>

- Les **kystes ovariens** (Figure 29) : ils contiennent un épais liquide brunâtre, d'aspect chocolat qui s'observe lors de sa rupture au sein de l'endomètre ectopique et du tissu cortical de l'ovaire. A l'intérieur se trouvent aussi des glandes riches en épithélium, stroma et macrophages remplis de pigment brun-jaunâtre dû à la dégradation de l'hème<sup>39,47</sup>.



Figure 29 : Kystes ovariens avant (à gauche) et après rupture (à droite) observés en imagerie<sup>38</sup>

- Les lésions **invisibles** : observables uniquement sur biopsies et non à l'œil nu. Leur évolution est inconnue, il manque beaucoup d'informations sur ces lésions peu reconnues encore<sup>38</sup>.

En seconde intention, **l'imagerie par résonance magnétique (IRM)** conduit à l'analyse des tissus mous en deux et trois dimensions. Cet examen mené dans des centres de radiologie, permet de visualiser les excroissances tissulaires inférieures à 3 millimètres, l'endométriose profonde ou encore l'adénomyose avec une spécificité et sensibilité très élevée

(> 90%) ; toutefois, elle connaît des limites et ne permet pas de diagnostiquer l'endométriose superficielle<sup>47-49</sup>.

L'IRM peut être réalisée si les résultats de l'échographie ne sont pas concluants ou directement après l'interrogatoire s'il oriente fortement le diagnostic<sup>47</sup>.

Elle nécessite d'être à jeun entre 3 à 6 heures avant la réalisation de l'imagerie, d'avoir la vessie moyennement remplie et peut requérir l'utilisation d'un lavement rectal et d'un agent antipéristaltique. Chaque femme est en droit d'accepter ou non cette préparation et doit en connaître les effets indésirables (troubles digestifs) post-examen. La force du champ magnétique varie entre 1.5 et 3.0T selon le matériel utilisé, le radiologue et la forme de la patiente. Une fois l'examen passé, un compte-rendu est écrit et détaillé en utilisant la classification d'EPI afin de faciliter la communication entre radiologue, chirurgien, médecin et la patiente<sup>66</sup>.

Il existe une autre technique peu utilisée, la tomodensitométrie. Elle visualise les masses qu'elles soient bénignes ou malignes, ce qui rend complexe la différenciation des lésions. L'IRM reste privilégiée car elle est capable de différencier les formes bénignes et malignes.

Parfois, après l'interrogatoire et l'imagerie, les résultats restent flous et un doute plane toujours. Afin de palier à ce doute, le médecin peut instaurer un traitement de 3 mois bloquant les menstruations : des progestatifs ou oestroprogestatifs au long court sans interruption et/ou des analogues de la GnRH. Au bout des 3 mois, s'il n'y a pas d'amélioration notable, cela exclut grandement le risque d'endométriose et ouvre la voie à d'autres pathologies gynécologiques<sup>47</sup>.

Quand le doute plane encore, des **réunions pluridisciplinaires** sont réalisées pour déterminer les stratégies pré-opératoires. Les professionnels s'appuient sur les résultats précédents, les classifications et peuvent demander des examens complémentaires<sup>66</sup>.

#### **IV. Les examens complémentaires**

La **laparoscopie** est la technique de référence du diagnostic, elle offre la possibilité de voir tous les types de lésion, d'adhérence au niveau pelvien et abdominal. Ainsi, une biopsie est réalisée dans ce même temps et il s'agit du seul moyen reconnu pour affirmer le diagnostic d'endométriose. L'inconvénient est qu'elle nécessite un acte chirurgical très invasif, ainsi elle n'est plus recommandée aujourd'hui. Il n'y a donc plus besoin de preuve histologique pour débiter un traitement<sup>39,47,48</sup>.

D'autres examens paracliniques existent :

- **L'échographie endorectale** : introduction d'une sonde dans le rectum pour observer les lésions d'endométriose profondes présentes<sup>49</sup>.
- **Lavement baryté** : introduction de baryum dans le rectum permettant de voir par rayons X, les anomalies intestinales
- **L'échographie rénale, l'urographie et la cystoscopie** : techniques d'imagerie pour visualiser les lésions d'endométriose se trouvant sur le système urinaire<sup>47</sup>.
- **Le coloscanner et la coloscopie** : à la suite de la présence de troubles digestifs, des examens poussés sur le système digestif sont réalisés afin de rechercher des formes sévères d'endométriose profonde.

Le coloscanner à eau, aussi nommé colonographie par tomodensitométrie nécessite de distendre le colon avec une solution aqueuse pour améliorer la résolution de la paroi intestinale. L'autre type d'examen pour observer les atteintes rectosigmoïde et iléocæcale, s'appelle l'entéro-IRM ou IRM entérique, il est moins irradiant car il n'utilise qu'un champ magnétique ainsi que des ondes radio<sup>66</sup>.

- **L'hystérographie et l'hystérosalpingographie** : introduction d'un produit de contraste iodé et d'une sonde dans le col de l'utérus, facilitant l'observation sous rayons X des atteintes tissulaires, perméabilité et malformations. Cette technique joue aussi un rôle dans le bilan de fertilité chez la femme en âge de procréer<sup>49</sup>.

Les recherches d'examens non invasifs sont nombreuses, mais peu aboutissent car elles ne sont pas spécifiques de l'endométriose.

**Les marqueurs sériques** connus sont souvent retrouvés pour le diagnostic de certains cancers gynécologiques, maladies auto-immunes, lors des menstruations chez les femmes non atteintes d'endométriose (CA125). Ce marqueur est également utilisé dans le diagnostic de l'endométriose, car la concentration sanguine périphérique d'anticorps monoclonal dirigé

contre ce marqueur augmente dans cette pathologie. Cependant, comme ce marqueur n'est pas spécifique de l'endométriose, il ne peut être utilisé seul.

D'autres études sont en cours comme le montre la dernière technique diagnostique sortie en 2025 : le test salivaire<sup>48</sup>.

## **V. Le test salivaire**

Le test salivaire est la dernière innovation du diagnostic de l'endométriose. La société française **Ziwig®** a développé, en février 2025, un examen non invasif nommé **Endotest®**. Cette nouveauté a pour but de diminuer le temps de diagnostic, l'errance médicale et d'améliorer la prise en charge<sup>67,68</sup>.

Cet examen ne sera utilisé qu'en troisième intention après avoir réalisé l'interrogatoire et l'imagerie. Cependant, toutes les femmes ne sont pas éligibles, elles doivent :

- Avoir entre 18 et 43 ans et être en âge de procréer
- Présenter une prescription médicale
- Être atteinte de symptômes pelviens caractéristiques
- Posséder un traitement ou non

De plus, en cas de résultat négatif, il permettrait aux femmes souffrant d'endométriose de ne pas avoir besoin d'effectuer la coelioscopie, qui est fortement invasive<sup>68,69</sup>.

L'endotest® est un examen biologique médical complexe recherchant la présence de biomarqueurs *in vitro* dans la salive. Après différentes études menées sur le rôle de l'ARN non codant dans l'endométriose, plusieurs résultats en sont ressortis :

- Les **Piwi-ARN** (piARN) :

Ce sont de petits ARN composés de 23 à 36 nucléotides et régulant les gènes ainsi que la communication cellulaire. Ils sont retrouvés dans certaines pathologies comme les cancers du poumon, du sein, colorectal et gastrique, mais pourraient jouer un rôle dans l'endométriose.

Cependant, après avoir utilisé les données de l'étude ENDO-miRNA de 2021 (200 prélèvements salivaires de femmes avec des douleurs pelviennes semblables à celles de l'endométriose), aucun lien n'a pu être établi entre les piARN et l'endométriose ainsi qu'avec l'infertilité<sup>70</sup>.

- Les **Micro-ARN** (miARN) :

Ce sont de très petits ARN composés uniquement d'une vingtaine de nucléotides et impliqués dans l'inflammation, l'angiogenèse et la croissance des lésions d'endométriose.

Une nouvelle étude utilisant aussi les données collectées par ENDO-miRNA, a été entreprise chez les femmes de 18 à 43 ans présentant des douleurs pelviennes et ayant réalisé les prélèvements d'échantillons selon des modalités précises : 2mL de

salive prélevée pour 500 microlitres servant à l'extraction des miARN, en l'absence de prise alimentaire ou de tabagisme dans les 30 minutes précédant le prélèvement.

Cette analyse transcriptionnelle a permis d'identifier un spectre de 89 miARN correspondant à la signature nucléotidique du phénotype de l'endométriose superficielle, tellement difficile à détecter avec les autres outils vus ci-dessus. De plus, 7 miARN sont principalement retrouvés et impliqués dans diverses voies de signalisation : PI3K/Akt et Wnt/ $\beta$ -caténine, accentuant leur rôle dans la physiopathologie de l'endométriose.

Une fois ces données traitées par l'intelligence artificielle, comme Random Forest retrouvée dans cette étude, il a été possible d'obtenir des performances diagnostiques élevées avec une sensibilité comprise entre 91.7% et 100% et une spécificité entre 95.1% et 100%.

Cette expérimentation a contribué à la mise en place de l'Endotest® permettant d'assurer une troisième ligne de diagnostic non invasive, reproductible et prometteuse<sup>69,71</sup>.

Le test n'est donc pas disponible en officine, il est actuellement en étude au sein de 100 centres français pour la réalisation des essais cliniques<sup>67</sup>.

Une évaluation par la Haute Autorité de Santé se déroule aussi en ce moment afin de connaître le remboursement de l'Endotest®. Elle analyse les données du fabricant, les recommandations de prise en charge ainsi que la position des professionnels de santé et des associations vis-à-vis de ce produit.

Lors de la délivrance du kit, il faut informer les femmes de son utilisation et de son intérêt. Il possède une spécificité de 94% et une sensibilité de 95% lui accréditant un fort potentiel dans le dépistage et la prise en charge de la maladie<sup>69</sup>.

Lors du prélèvement, il faut saliver dans le tube jusqu'au trait noir puis bien refermer le tube et l'agiter. Néanmoins, avant de mener à bien le test, il ne faut pas manger, ni boire ou fumer dans les 30 minutes précédant le recueil. Il est aussi déconseillé de se brosser les dents ou d'utiliser du maquillage. Le tube une fois rempli de fluide biologique est replacé dans son sachet puis sa boîte pour l'envoyer au laboratoire d'analyse. Le centre de biologie médicale procède au séquençage à haut débit conçu par l'intelligence artificielle afin de détecter les miARN. Les résultats du test sont envoyés au médecin prescripteur afin de garantir un suivi optimal.

Toutefois, cet examen comporte des contre-indications : la grossesse, les antécédents de cancer ou d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine, et les infections lors du prélèvement. La patiente doit être en forme, ne pas présenter de fièvre ni être sous antibiotique<sup>68,69</sup>.

Aucune perspective n'est actuellement connue, mais serait-il possible qu'un jour ce test soit disponible au comptoir des officines ?

## **PARTIE 3 :**

# **LE TRAITEMENT**

Les traitements symptomatiques de l'endométriose sont nombreux, cependant aucun ne permet d'assurer une guérison totale et pérenne. Ainsi, de nombreuses études ont été réalisées et d'autres sont en cours afin de pouvoir trouver un traitement spécifique de l'endométriose.

## **I. Traitements de première et seconde intention**

La première ligne de traitement a pour objectif d'agir sur les **symptômes chroniques**.

Les molécules retrouvées font partie de la famille des **antalgiques**, plus précisément, les **anti-inflammatoires non stéroïdiens**. En effet, les douleurs sont les principaux symptômes de l'endométriose et leurs origines sont diverses :

- **Neurologique** : plus les fibres nerveuses sont atteintes, plus les douleurs pelviennes sont importantes. Les zones les plus touchées sont l'endomètre, le myomètre et le péritoine.
- **Cicatricielle** : les lésions blanchâtres correspondent à du tissu cicatriciel se rigidifiant et se rétractant tout en atteignant les tissus avoisinants.
- **Inflammatoire** : les facteurs pro-inflammatoires tels que les cytokines, les prostaglandines et les macrophages, sont responsables d'atteintes nociceptives.

Toutes ces douleurs difficiles à évaluer sont, en plus, très variées d'une femme à une autre car plus les stades de l'endométriose sont élevés, plus les phases d'hyperalgie sont fortes.

Néanmoins, tous les antalgiques ne sont pas utilisés. Les opioïdes de palier 3 ne sont pas recommandés et le paracétamol ne soulage que trop peu. Ainsi, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) permettent par leur action anti-inflammatoire et antalgique de soulager les crises endométriales. Les études menées sur les AINS prouvent que leur efficacité est réelle, cependant leur utilisation au long cours est souvent déconseillée du fait des effets indésirables (troubles gastro-intestinaux). Leur prise est donc ponctuelle lors des phases d'hyperalgie. L'ibuprofène est la molécule la plus utilisée<sup>33,39</sup>.

Pour certaines formes, les antalgiques ne sont pas assez spécifiques, ainsi les **antiépileptiques** ou **antidépresseurs** sont à privilégier pour les douleurs neuropathiques et pelviennes chroniques intenses : **l'Amitriptyline** (utilisable même au cours de la grossesse) ou la **Gabapentine** mais aucune étude n'a démontré son efficacité.

Associée aux antalgiques, la prise en charge de première intention repose sur le **traitement hormonal**. Il permet de diminuer les symptômes de l'endométriose (dysménorrhées, dyspareunies, douleurs pelviennes et dyschésies) et de diminuer l'innervation des tissus atteints d'endométriose. En effet, le traitement hormonal diminue l'épaisseur des fibres nerveuses, l'inflammation et la concentration en facteurs de croissance. Le traitement diffère selon les symptômes, les lésions et le désir de grossesse.

Parmi ces traitements, 3 catégories sont retrouvées (Tableaux 1 et 2) :

- **La pilule contraceptive orale oestro-progestative** : il s'agit de la première option thérapeutique, cependant toutes les femmes ne peuvent pas l'utiliser et il existe un large panel d'effets indésirables plus ou moins bien tolérés<sup>39,72</sup>.

En effet, les pilules oestro-progestatives associent 2 hormones : un œstrogène et un progestatif, afin de reproduire la synthèse endogène féminine. Leurs actions permettent de :

- Bloquer l'ovulation afin d'éviter une grossesse
- D'éviter les variations hormonales engendrant les symptômes de l'endométriose<sup>73</sup> :
  - Diminution des douleurs
  - Amincissement du tissu endométrial
  - Diminution voire inhibition des menstruations rétrogrades<sup>39</sup>

Les effets indésirables les plus couramment retrouvés sont des spottings, une prise de poids, des troubles psychiques (dépression, trouble de l'humeur), des céphalées, de l'acné, une chute de cheveux, une diminution de la libido, de l'hirsutisme, des kystes ovariens et une tension mammaire. Il existe aussi un risque d'accident thromboembolique pouvant être à l'origine d'accident vasculaire cérébral ischémique ou de phlébite. L'accident thromboembolique veineux est dépendant de la nature du progestatif, ce qui explique la baisse de remboursement voire l'absence totale de remboursement pour les pilules oestroprogestatives de troisième et quatrième générations. L'autre risque thromboembolique est d'origine artérielle mais ne dépend pas du type ni de la concentration du progestatif, uniquement de la concentration en œstrogène.

Ce choix thérapeutique doit au préalable faire l'objet d'un entretien avec le prescripteur afin de déterminer s'il est envisageable chez la patiente. Un bilan sanguin, lipidique et glycémique, est réalisé en début de traitement puis une fois par an pour garantir un suivi optimal. Comme cité précédemment, toutes les femmes ne peuvent pas en bénéficier :

- Celles à risque d'accident thromboembolique veineux et artériel et/ou avec des antécédents personnels ou familiaux
  - Celles avec des antécédents de migraine, avec ou sans aura
  - Celles souffrant de pathologie hépatique ou hormono-dépendante (cancer du sein, de l'utérus)
  - Celles avec des saignements vaginaux inexpliqués ou en l'absence de menstruations
  - Celles avec un projet de grossesse<sup>73</sup>
- **La pilule progestative orale** : elle est utilisée en tant que deuxième option thérapeutique<sup>39</sup>.

Le dienogest, est une molécule à privilégier parmi les pilules progestatives et après essai d'une pilule oestro-progestative associée à des antalgiques<sup>47</sup>.

Les macroprogestatifs, plus communément appelés progestatifs de synthèse peuvent être pris sans interruption afin d'obtenir une aménorrhée. La prise continue nécessite une réévaluation récurrente du fait des effets indésirables : diminution de la libido, sécheresse vaginale, symptômes pré-ménopausiques. Dans la pratique, le protocole « add-back therapy » permet l'ajout d'œstrogènes à faible dose par voie cutanée permettant de limiter les effets indésirables des macroprogestatifs seuls<sup>33</sup>.

L'avantage principal des progestatifs est leur capacité à faire baisser la douleur ainsi que la taille des lésions d'endométriose, permettant d'améliorer la qualité de vie<sup>39</sup>.

Cependant, ces pilules à forte concentration en progestatif ne peuvent être données à toutes les femmes :

- En cas de phlébite ou d'embolie pulmonaire en cours, ou d'antécédents personnels
- Lors d'atteinte hépatique et de maladie hormono-dépendante
- En cas d'insuffisance rénale sévère
- En cas de projet de grossesse<sup>73</sup>

Parmi ces progestatifs de synthèse pouvant être utilisés comme alternatives chez les femmes ayant une contre-indication aux œstrogènes, nous pouvons citer<sup>39</sup> :

- Le Dienogest : ce macroprogestatif contribue à la diminution de la production endogène d'œstradiol en agissant sur l'endomètre, ce qui crée un milieu hyper-progestéronique favorisant la régression des lésions endométriales. Il possède aussi une action anti-inflammatoire et bloque les hormones hypophysaires gonadotropes régulant la fonction reproductive.

Les effets secondaires les plus couramment retrouvés pour cette molécule sont les céphalées, les tensions mammaires, les troubles de l'humeur et les affections acnéiques. Toutefois, lorsqu'elle est prise à heure fixe cela maximise son effet et diminue les effets indésirables<sup>74</sup>.

- Le Chlormadinone : c'est un progestatif de synthèse ne possédant aucun effet androgénique et mimant la phase lutéale endogène du cycle de la femme. Les effets indésirables courants de cette molécule sont identiques à ceux retrouvés précédemment<sup>75</sup>.
- Le Médrogestone : il s'agit d'un macroprogestatif permettant l'apport de progestérone afin de pallier le déficit de la production endogène ou pour en augmenter les taux. Dans l'endométriose, l'apport de progestatif permet de lutter contre le déséquilibre hormonal et de diminuer les symptômes généraux de la pathologie. Les effets secondaires induits par la prise de cette molécule sont divers et avec des fréquences variables car ils n'ont pas pu être déterminés dans les études cliniques. Le principal risque est cependant le méningiome, comme pour tous les progestatifs<sup>76</sup>.
- Le Médroxyprogestérone : ce macroprogestatif existe par voie orale, mais n'est que très peu utilisé car il provoque des effets indésirables tels que des saignements vaginaux spontanés ou encore de l'anxiété. L'autre forme existante est par voie intramusculaire, avec une injection trimestrielle, pouvant provoquer une diminution de la densité osseuse mais réversible à l'arrêt du traitement. Ces deux thérapeutiques ne possèdent pas d'AMM en France<sup>39</sup>.

Les 2 molécules précédentes connaissent depuis juillet 2024 des modifications de prescription et délivrance. Pour la prise d'un traitement datant de moins d'une année, il doit être mentionné sur l'ordonnance : "traitement inférieur à 1 an". Néanmoins, pour la prise supérieure à une année, lors de la délivrance, la patiente doit présenter son ordonnance ainsi qu'une attestation co-signée avec le médecin. Ces patientes sous traitement au long cours bénéficient d'un document d'information sur les risques de cette prise continue, remis par le prescripteur<sup>77</sup>.

- Le Nomégestrol : ce macroprogestatif est un agoniste des récepteurs à la progestérone inhibant l'ovulation par diminution de la sécrétion de LH et FSH. Ses activités anti-gonadotropes, anti-oestrogéniques et anti-androgéniques lui permettent d'entrer dans l'arsenal thérapeutique de l'endométriose. Ce déséquilibre hormonal contribue à l'atrophie de la muqueuse interne de la cavité utérine, à la diminution des saignements et des douleurs. Les principaux effets indésirables rencontrés sont l'acné et les hémorragies de privation, les autres sont ceux couramment retrouvés avec les progestatifs<sup>78</sup>.

- L'acétate de cyprotérone : ce progestatif synthétique détient une forte activité anti-androgénique en inhibant la fixation de la 5-dihydrotestosterone sur son récepteur. Il possède aussi un effet au niveau d'autres récepteurs à la progestérone, mammaires et endométriaux, entraînant une modification de l'endomètre en passant d'un état prolifératif (dû aux œstrogènes) à un état sécrétoire (dû à la progestérone). L'endomètre est alors atrophié et les lésions sont diminuées. Il exerce aussi un rôle sur l'hirsutisme en diminuant la croissance des poils et sur l'acné en modifiant la sécrétion de sébum au niveau des glandes sébacées<sup>79</sup>.
- **La contraception progestative par voie utérine** : le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel fait partie des molécules envisageables en deuxième intention. Une fois mis en place dans l'utérus, il est efficace pendant cinq années et n'entraîne aucun effet hypo-œstrogénique. L'avantage vis-à-vis des pilules citées ci-dessus est l'absence de prise quotidienne et à heure fixe. Ce dispositif peut induire une aménorrhée chez 1/3 des patientes contribuant au soulagement des dyspareunies profondes. Les principaux effets indésirables sont des saignements vaginaux ponctuels, des douleurs mammaires et une prise de poids.

L'enjeu majeur, démontré par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et de produits de santé, avec les traitements macroprogestatifs au long cours, est le **risque de méningiome**<sup>39</sup>.

Le méningiome est une tumeur, le plus souvent bénigne, se développant aux dépens des méninges. En augmentant de volume, elle peut comprimer les structures cérébrales adjacentes. Son étiologie est multifactorielle et incomplètement élucidée ; toutefois, l'implication des hormones sexuelles *via* l'expression des récepteurs à la progestérone est évoquée dans le méningiome<sup>80</sup>.

Tous les progestatifs nommés ci-dessus, hormis le dienogest, encourrent un risque de méningiome. Selon plusieurs études menées ces dernières années, dont EPI-PHARE, le risque est de 1 pour 67 000 femmes exposées au cours de leur vie et de 1 cas pour 17 000 femmes prenant un progestatif depuis plus de 5 ans.

Chez les femmes âgées de moins de 45 ans sous désogestrel, un très faible risque a été relevé avec une prise continue. Cependant, plus la durée d'exposition, la dose et l'âge sont importants, plus le risque s'accroît. Après 5 ans d'exposition, le risque devient important et au bout de 7 ans, il est multiplié par 2<sup>81</sup>.

Chez les femmes sous lévonorgestrel, il n'y a pas d'augmentation du risque de méningiome identifié<sup>80</sup>.

En cas de signes évocateurs d'apparition d'un méningiome, il faut en avertir un professionnel de santé et une IRM de contrôle sera réalisée<sup>81</sup>. Si le résultat est positif, le traitement par progestatif doit être arrêté de manière permanente<sup>80</sup>.

Les symptômes sont riches et variés, ce qui ne facilite pas son diagnostic : céphalées, troubles des différents sens (vue, ouïe, odorat), troubles du langage et de la mémoire, douleurs diffuses dans les bras et les jambes pouvant causer des paralysies, vertiges ou encore convulsions.

Le prescripteur se doit de vérifier, lors d'une primo-prescription, les antécédents médicaux de la patiente ainsi que les prises antérieures de progestatifs et la durée d'utilisation<sup>81</sup>.

## II. Traitements de troisième intention

Après avoir essayé les 2 premières lignes de traitement, ou pour les femmes n'étant pas éligibles, une troisième ligne de traitement est disponible (Tableau 1). Il associe des **agonistes ou antagonistes de la GnRH** avec des œstrogènes ou progestatifs.

- Les **agonistes de la GnRH** : ils permettent de créer un état d'hypoestrogénie dans le but de diminuer les douleurs pelviennes, les dysménorrhées et les dyspareunies. Cependant, il est possible de retrouver une phase transitoire d'hyperoestrogénie avec augmentation des gonadotrophines, nommée l'effet flare-up et entraînant une aggravation des symptômes (douleurs et saignements). Une fois le traitement instauré, la désensibilisation des récepteurs hypophysaires s'installe et l'effet flare-up régresse. Il est recommandé, d'associer les agonistes de la GnRH à la prise d'œstrogène et progestérone, à débiter 15 jours après l'initiation du traitement, afin de mettre en place une « add-back therapy » et limiter les effets indésirables tels que la ménopause précoce (bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, diminution de la libido et de la densité osseuse)<sup>39</sup>. Si aucune hormone n'est associée, beaucoup d'effets secondaires apparaissent et les symptômes sont décuplés, ce qui le rend inutilisable seul sur le long terme<sup>33,47</sup>. Cette ligne de traitement est souvent utilisée en pré-opératoire une fois par mois durant deux ou trois mois ou une fois par trimestre pendant une année.

Parmi cette classe thérapeutique, 3 molécules jouent un rôle dans l'endométriose<sup>39</sup> :

- La triptoréline : cet agoniste de la GnRH, aussi appelé agoniste de la LH-RH, stimule la libération endogène de LH et FSH. L'action de cette molécule de synthèse permet d'être maintenue dans le temps à la différence de celle produite par l'hypophyse. Au long cours, le traitement entraîne la suppression de la sécrétion d'œstradiol, semblable aux symptômes pseudo-ménopausiques et une mise au repos du tissu endométrial.

L'inconvénient de ce traitement est la voie d'administration. Il s'agit d'une injection en sous-cutanée à reconstituer avant administration, de :

- 3 mg tous les mois ou de 11.25 mg à chaque trimestre pour le Decapeptyl®
- 3.75 mg tous les mois pour le Gonapeptyl®

Les effets indésirables connus sont la diminution de la densité osseuse pouvant mener à de l'ostéoporose, de l'hyperhidrose, des neuropathies périphériques, de l'asthénie, des œdèmes et des troubles hormono-dépendants retrouvés lors de la ménopause (bouffées de chaleur, sueurs nocturnes, sécheresse vaginale, troubles de l'humeur et du sommeil, baisse de la libido, céphalée et asthénie)<sup>82</sup>.

- La leuproréline : cette molécule fonctionne de la même manière que la triptoréline et permet d'agir directement sur le tissu endométrial. Elle contribue à la régression des lésions en agissant sur les récepteurs gonadotropiques. Ce traitement possède l'AMM en France dans l'endométriose pour un traitement de 6 mois en prise seule ou 1 an avec association d'une "add-back therapy". Il existe 2 posologies en injection sous-cutanée :
  - 3.75 mg tous les mois
  - 11.25 mg à chaque trimestre

Les risques auxquels expose ce traitement sont plus nombreux et touchent de nombreuses sphères, telles que la sphère cardiaque avec des potentiels allongements de l'espace QT, la sphère neurologique avec des hypertensions intracrâniennes, des convulsions, des troubles dépressifs ou des atteintes moteurs. Il peut aussi entraîner des troubles de la densité osseuse avec des fractures ou des réactions allergiques cutanées avec le syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell<sup>83</sup>.

- La nafaréline : cette dernière molécule de synthèse inhibe l'axe hypothalamo-hypophysaire afin d'obtenir une baisse de la sécrétion de gonadotrophine, réduisant la production ovarienne d'œstrogène et limitant la stimulation des tissus lésés par l'endométriose. A la différence des deux premières molécules, la voie d'administration est nasale. Ce traitement débute au cours des cinq premiers jours du cycle féminin et ne doit pas excéder six mois de traitement. Il est conseillé de bien nettoyer l'embout, secouer le flacon et se nettoyer les narines avec de l'eau de mer avant chaque administration nasale : entre une à deux pulvérisations matin et soir.

Néanmoins, des effets secondaires restent observés même s'ils sont moins fréquents. La nafaréline peut induire des kystes ovariens, de l'acné, de l'hirsutisme, une prise de poids, des œdèmes, des signes de dépression et de l'hypertension artérielle. De plus, de nombreux effets gynécologiques peuvent intervenir, avec une potentielle aggravation de l'endométriose<sup>84</sup>.

- Les **antagonistes de la GnRH** : ils sont utilisés lorsque les effets secondaires des agonistes de la GnRH sont trop importants et difficiles à limiter. Les antagonistes permettent donc de diminuer l'effet flare-up observé avec les agonistes, en inhibant l'axe hypothalamo-hypophysaire et donc en évitant l'augmentation transitoire de la LH et FSH en début de traitement. Ils peuvent être pris avec ou sans œstrogène et

progestérone. Par conséquent, « l'add-back therapy » n'est pas nécessaire si les quelques effets secondaires sont bien tolérés<sup>39,47</sup>.

En revanche, ce n'est pas un moyen de contraception donc une grossesse peut survenir, mais des études sont en cours.

Peu de molécules sont connues et utilisées :

- Le linzagolix : cette molécule n'a pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour l'endométriose en France, cependant elle a l'autorisation européenne depuis 2022. Elle se lie aux récepteurs de la GnRH pour inhiber son action au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire, ce qui permet de bloquer les hormones permettant la croissance des lésions endométriales. Il peut être pris seul mais avec une "add-back therapy" son efficacité est d'autant plus importante comme le prouvent les deux études suivantes :
  - Entre 56 et 76% des femmes sous Yselyt® ont observé une réduction des saignements et une amélioration de la qualité de vie comparé au groupe témoins où seulement 35% des femmes ont été soulagées avec le placebo. Pour les femmes ayant bénéficié en plus d'une "add-back therapy", les résultats étaient meilleurs.
  - Après 3 mois de prise d'Yselyt® et d'une "add-back therapy", 73% des femmes notent une diminution des douleurs vs 24% pour le groupe témoins

Les effets indésirables les plus couramment retrouvés sont liés aux variations hormonales : bouffées de chaleur et céphalées<sup>39,85</sup>.

- Le relugolix : Une seule spécialité possède l'AMM européenne pour l'endométriose : Ryego® composée de relugolix, d'estradiol et d'acétate de noréthistérone<sup>86</sup>. Ce traitement est d'autant plus efficace car il contient dans un seul comprimé, l'antagoniste de la GnRH et « l'add-back therapy »<sup>39</sup>.

Ce traitement par voie orale agit comme le linzagolix, cependant l'apport d'estradiol permet de minimiser les effets indésirables du traitement tels que les symptômes ménopausiques. Néanmoins, l'estradiol utilisé seul provoque des cancers de l'endomètre, cela justifie l'introduction d'acétate de noréthistérone pour bloquer les effets néfastes de l'estradiol.

Une étude a démontré que 75% des femmes sous Ryego® connaissaient une diminution des douleurs menstruelles contre 27% sous placebo.

Toutes les femmes ne peuvent pas bénéficier de ce traitement notamment celles souffrant de maladie thromboembolique, de troubles de la coagulation, de cancers hormonodépendants ou de migraines<sup>86</sup>.

### III. Traitement de quatrième intention

Les dernières lignes de traitement hormonal envisagées, lors de résistances aux alternatives proposées précédemment, sont les **inhibiteurs de l'aromatase** et les **anti-gonadotropes androgénique** (Tableau 1). Les inhibiteurs de l'aromatase sont souvent associés à un analogue de la GnRH ou à une « add-back therapy » afin d'éviter une stimulation ovarienne et empêcher une grossesse. Quant aux anti-gonadotropes, ils sont de moins en moins prescrits et sont administrés uniquement en cas d'échec thérapeutique.

- **Les inhibiteurs de l'aromatase** : ils permettent de diminuer la production d'œstrogène pour soulager les symptômes de l'endométriose chez les femmes non ménopausées. Toutefois, ces molécules n'ont pas l'AMM dans l'endométriose, ils doivent donc être prescrits hors-AMM<sup>39</sup>. Le létrozole et l'anastrozole ne possèdent qu'une AMM dans le cancer hormono-dépendant du sein. Mais, par leur mécanisme d'action inhibant la production des œstrogènes, cela aboutit à la régression des tissus endométriaux et permet d'être utilisé dans le traitement de l'endométriose. Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés sont l'hypercholestérolémie, l'hyperhidrose, l'asthénie, les bouffées de chaleur et les douleurs articulaires avec risque de tendinopathie ou rupture de tendon<sup>87,88</sup>.
- **Les anti-gonadotropes androgéniques** : le danazol est la seule molécule disponible. Elle agit sur l'axe hypothalamo-hypophysaire pour supprimer l'ovulation et les menstruations. La prise des comprimés débute le premier jour du cycle hormonal avec 2 à 3 prises par jour pendant 2 mois. Au bout des 60 premiers jours de traitement, le prescripteur réévalue le traitement et peut le prolonger 4 mois supplémentaires. Cependant, il est de plus en plus rare de voir ce traitement prescrit car il possède de nombreux effets indésirables pouvant aggraver les symptômes de l'endométriose (prise de poids, acné, hirsutisme, tension mammaire), provoquer des accidents thromboemboliques, des atteintes hépatiques, des œdèmes et des troubles de la vision<sup>39,89</sup>.

Enfin, de nombreuses études ont été menées sur d'autres classes médicamenteuses, mais n'ont pas montré de résultats satisfaisants pour les utiliser dans la population humaine :

- **Les inhibiteurs de TNF  $\alpha$**  : ils sont suspectés de jouer un rôle dans la régulation de l'inflammation, malheureusement aucun résultat positif n'a été démontré sur les douleurs liées à l'endométriose.
- **Les agents anti-angiogéniques** : la molécule ayant la plus grande efficacité serait l'inhibiteur de VEGF, le bévacicumab. Ce traitement n'est néanmoins pas conseillé car

il n'y a pas eu d'études chez l'Homme, même si chez les souris une suppression des lésions endométriales a été constatée.

- **L'acide valproïque** : il pourrait agir en inhibant les histones désacétylases et en diminuant l'inflammation ainsi que la prolifération cellulaire. Les études montrent une baisse des douleurs menstruelles et de la taille utérine des femmes souffrant d'adénomyose.
- **Les inhibiteurs des métalloprotéases matricielles** : ils limiteraient la prolifération et le développement de l'endométriose au sein des tissus. Aucune indication réelle n'a été démontrée dans les études, ils ne sont donc pas recommandés dans la prise en charge<sup>39,72,90</sup>.

|                                  | Type                                        | Composition                                 | Remboursement Sécurité Sociale | Forme               | Noms commerciaux                      |
|----------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------|---------------------|---------------------------------------|
| <b>1<sup>ère</sup> intention</b> | Contraceptif                                | Pilules oestro-progestatives                | Varie selon la génération      | <i>Cf tableau 2</i> |                                       |
| <b>2<sup>ème</sup> intention</b> | Contraceptif de 4 <sup>ème</sup> génération | <b>Dienogest/<br/>Ethinylestradiol (EE)</b> | NR                             | 21 comprimés        | Misolfa®                              |
|                                  |                                             |                                             |                                | 28 comprimés        | Oedien®                               |
|                                  | Progestatif                                 | <b>Dienogest</b>                            | 65%                            | 28 comprimés        | Endovela®, Dimetrum®, Erynja®, Sawis® |
|                                  | Contraceptif de 4 <sup>ème</sup> génération | Chlormadinone/EE                            | NR                             | 21/28 comprimés     | Belera®, Belera continu®              |
|                                  | Progestatif                                 | Médrogestone                                | 65%                            | 20 comprimés        | Colprone®                             |
|                                  | Progestatif                                 | Médroxyprogestérone (hors AMM)              | 65%                            | 1 injection         | Depo-prodasone®                       |
|                                  | Contraceptif                                | Nomégestrol/Estradiol                       | NR                             | 28 comprimés        | Zoely®                                |
|                                  | Progestatif                                 | Acétate de cyprotérone                      | 65%                            | 21 comprimés        | Diane 35®, Evepar®, Minerva®          |
| <b>3<sup>ème</sup> intention</b> | Agoniste de la GnRH                         | Triptoréline                                | 65%                            | 1 injection         | Gonapeptyl®, Decapeptyl®              |
|                                  |                                             | Leuproréline                                |                                |                     | Enantone®                             |
|                                  |                                             | Nafaréline                                  | 65%                            | 1 suspension nasale | Synarel®                              |
|                                  | Antagoniste de la GnRH                      | Linzagolix                                  | 65%                            | 28 comprimés        | Yselty®                               |
|                                  |                                             | Relugolix/Estradiol/Noréthistérone          | 65%                            | 28 comprimés        | Ryeqo®                                |
| <b>4<sup>ème</sup> intention</b> | Inhibiteur de l'aromatase                   | Létrozole (hors AMM)                        | NR                             | 30 comprimés        | Létrozole®                            |
|                                  |                                             | Anastrozole (hors AMM)                      | NR                             | 30 comprimés        | Anastrozole®                          |
|                                  | Anti-gonadotrope androgénique               | Danazol                                     | 65 %                           | 100 gélules         | Danatrol®                             |

**Tableau 1** : Traitements hormonaux les plus retrouvés dans l'endométriose<sup>39,72-76,78,79,82-</sup>

86,88,89,91

| Génération       | Progestatif    | Remboursement<br>Sécurité Sociale | Forme        | Noms commerciaux                                                |
|------------------|----------------|-----------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------|
| 2 <sup>ème</sup> | Lévonorgestrel | 65%                               | 21 comprimés | Adepal®, Daily®, Leeloo®,<br>Ludeal®, Minidril®,<br>Trinordiol® |
|                  |                |                                   | 28 comprimés | Optilova®, Optidril®,<br>Seasonique®                            |
| 3 <sup>ème</sup> | Désogestrel    | NR                                | 21 comprimés | Désobel®, Mercilon®,<br>Varnoline®                              |
|                  |                |                                   | 28 comprimés | Varnoline continu®                                              |
|                  | Gestodène      | NR                                | 21 comprimés | Carlin®, Harmonet®,<br>Minulet®, Perleane®                      |
|                  |                |                                   | 28 comprimés | Minesse®                                                        |
|                  | Norgestimate   | NR                                | 21 comprimés | Femi®, Naravela®,<br>Triafermi®                                 |
|                  |                |                                   | 28 comprimés | Optikinzy®                                                      |
| 4 <sup>ème</sup> | Drospirénone   | NR                                | 21 comprimés | Drospibel®, Jasmine®,<br>Jasminelle®                            |
|                  |                |                                   | 24 comprimés | Phizoé®                                                         |
|                  |                |                                   | 28 comprimés | Jasminelle continu®, Yaz®                                       |

Tableau 2 : Liste non exhaustive des pilules oestro-progestatives commercialisées en France en 2026<sup>92</sup>

#### **IV. La chirurgie**

La chirurgie est à adapter en fonction du profil de la patiente. Elle peut être utilisée en cas d'échec thérapeutique ou si la femme souhaite tomber enceinte. Cependant ce traitement n'est pas forcément à visée curative et peut tout simplement correspondre à un traitement suspensif. Pour les patientes ayant bénéficié de la chirurgie, les résultats apparaissent en moyenne un an post-opératoire puis, 1/4 connaissent des récives et 1/5 nécessitent une réintervention chirurgicale<sup>39</sup>.

Ainsi, le chirurgien met en place des réunions pluridisciplinaires, accompagné de radiologues, biologistes, professionnels du centre de la douleur, gastroentérologues et urologues afin d'évaluer les balances bénéfices/risques de chaque patiente et les potentielles évolutions en post-opératoire<sup>33</sup>.

Tous les protocoles chirurgicaux ne sont pas identiques et dépendent de l'objectif souhaité. Néanmoins, chaque opération est associée à la prise d'hormonothérapie :

- **En traitement pré-opératoire ou néo-adjuvant** : l'hormonothérapie permet de réduire des pertes hématologiques et les lésions d'endométriose à resectionner lors de la chirurgie. Cependant, elle peut masquer des lésions ce qui risque de les faire passer inaperçues lors du diagnostic pré-opératoire.
- **En traitement post-opératoire ou adjuvant** : la prise de ces molécules permet de détruire les derniers foyers d'endométriose et diminuer le taux de récive en bloquant les menstruations. Les molécules de première intention restent les mêmes : contraception oestro-progestative en continu ou DIU au lévonorgestrel<sup>33,39</sup>.

Ces deux types de traitements médicamenteux n'ont pas montré au long cours, de résultat important quant à la diminution de la douleur et à la capacité à procréer plus facilement<sup>39</sup>.

Toutefois, comme toute technique, la chirurgie connaît certaines limites et contraintes :

- Des risques de complication ou d'éviction incomplète des lésions
- La prise d'un traitement hormonal
- Des risques de nouvelles opérations 10 ans après la première intervention dans 30% des cas
- La possibilité que ce ne soit pas un traitement curatif
- La découverte d'adénomyose dans 30% des cas, contribuant à la douleur
- Les risques d'atteintes des ovaires par les lésions d'endométriose avec risque d'infertilité<sup>33</sup>.

La chirurgie endométriale se classe selon l'objectif, la voie et l'atteinte :

- **L'objectif** : En fonction du souhait de la patiente, il est possible de réaliser une **chirurgie radicale ou "shaving"** afin d'enlever toutes les lésions. Plus l'intervention est radicale, plus le risque de complications est important. En effet en cas d'hystérectomie, les lésions endométriales sont supprimées et ne peuvent plus se développer ; cependant, l'important déséquilibre hormonal engendré peut induire de nombreux effets indésirables.

Il est aussi possible de réaliser une **chirurgie conservatrice ou résection segmentaire** permettant de préserver la vascularisation, l'innervation et les organes de manière générale. Son taux de complication est beaucoup plus faible mais cela expose la patiente à un risque de récurrence et de persistance de la maladie dans 50% des cas. Les femmes les plus à risques sont les jeunes femmes, les patientes avec un stade avancé d'endométriose et les femmes avec un désir de grossesse<sup>33,93</sup>.

- **La voie** :
  - o La **laparoscopie** : elle consiste à observer l'intérieur du corps humain en réalisant des petites incisions de 0.5 à 1.2 cm de longueur, dans le bas ventre. La caméra introduite retransmet les images sur un écran afin que le chirurgien observe l'état des organes et les potentielles lésions d'endométriose. Parmi ces mêmes incisions il est possible de glisser des instruments afin d'opérer la patiente. Cette technique connaît une grande précision et permet de bien visualiser la cavité utérine tout en préservant les organes avoisinants. La laparoscopie, aussi nommée coelioscopie, demande une préparation rigoureuse. Il faut réaliser une douche antiseptique la veille de l'opération et être à jeun pour réaliser l'anesthésie. Une fois dans le bloc, intubé et avec la sonde urinaire, l'opération peut commencer. Le chirurgien entaille le bas ventre et y fait passer la caméra et les instruments, mais afin de mieux visualiser les organes, du gaz carbonique entre pour soulever l'abdomen. Une fois l'opération terminée, le gaz est évacué et des sutures sont réalisées.
  - o La **laparoscopie peut aussi être robotisée** : le chirurgien réalise les gestes opératoires au niveau d'une console, ce qui permet au robot de les reproduire avec une grande précision<sup>93,94</sup>.
  - o La **laparotomie** : elle consiste en l'ouverture de la paroi pelvienne sur une dizaine de centimètres. Le chirurgien a donc la possibilité de visualiser directement les organes, ce qui rend cette technique plus invasive. La préparation à l'opération, reste la même que pour la laparoscopie, cependant

le chirurgien va suturer chaque couche cellulaire une à une à l'aide de fil, colle ou agrafe.

Il est préférable de réaliser la laparotomie lorsque la laparoscopie n'est pas praticable<sup>95</sup>.

- **L'atteinte :**

- Pour les chirurgies d'endométriose de stade précoce : chirurgie par laparoscopie
- Pour les chirurgies des endométriomes ovariens : kystectomie par laparoscopie ou par laser CO<sub>2</sub> ou par jet de plasma d'argon : Plasmajet®
- Pour les chirurgies des nodules recto-vaginaux : chirurgie par laparoscopie totale ou partielle des lésions vaginales et rectales en fonction de l'atteinte de la musculature et d'un projet de grossesse
- Pour les chirurgies urétérales : chirurgie conservatrice ou radicale
- Pour les chirurgies des lésions vésicales : chirurgie conservatrice
- Pour les chirurgies des nerfs pelviens : chirurgie conservatrice
- Pour l'hystérectomie avec salpingo-ovariectomie bilatérale : chirurgie radicale, pour les femmes ne souhaitant pas ou plus d'enfants<sup>33,96</sup>.

## **V. L'infertilité et le désir de grossesse**

L'infertilité chez les femmes atteintes d'endométriose est un symptôme fréquemment retrouvé mais il n'a pas été clairement démontré comme un symptôme systématique ni comme une conséquence directe de la maladie.

Les causes de cette infertilité peuvent être multiples : l'obstruction des trompes de Fallope, l'environnement inflammatoire avec des contractions utérines, l'altération de la réserve et de la qualité ovarienne, la mobilité des spermatozoïdes et la fécondation.

Ainsi, l'endométriose peut impacter les tissus environnants et leur fonctionnement :

- **L'endométriome ovarien** : il altère la réserve ovarienne, diminue la concentration endogène d'hormone antimüllérienne, réduit la taille des follicules ainsi que le pic de LH et impacte le corps jaune qui n'est pas capable d'assurer une concentration d'hormones stéroïdes satisfaisante permettant la survie du zygote.
- **L'inflammation utérine générale** altère les ovocytes par les médiateurs inflammatoires types cytokines, prostaglandines ; et les spermatozoïdes par les macrophages jouant sur leur mobilité.
- **Les adhérences tubaires** : cela rend difficile le passage des spermatozoïdes, diminue la lumière des trompes de Fallope ainsi que leur motilité. Ces éléments peuvent être à l'origine d'une grossesse extra-utérine.

L'embryon une fois développé ressent un nombre plus important d'anomalies chez les patientes souffrant d'endométriose que chez les patientes saines. Les anomalies immunologiques et la présence de radicaux libres au sein de l'endomètre due au stress oxydatif impactent la viabilité de l'embryon.

Les taux de fécondation des femmes atteintes d'endométriose sont plus faibles que ceux des femmes sans atteintes endométriales. Toutefois, cela ne signifie pas qu'il n'est pas possible d'avoir une grossesse spontanée, mais que ce taux est inversement proportionnel au stade de l'endométriose<sup>97</sup>.

Ainsi, les femmes ayant un désir de grossesse ne peuvent pas avoir accès au même traitement que celles ne souhaitant pas ou plus donner la vie.

En effet, une patiente présentant des douleurs et ne souhaitant pas de grossesse aura une prise en charge médicamenteuse de première intention : pilule oestro-progestative ou

progestative seule et pourra bénéficier des agonistes ou antagonistes de LH-RH en seconde intention<sup>47</sup>. Les traitements hormonaux de première et seconde ligne ont pour objectif de supprimer la fonction ovarienne, ce qui n'est pas en adéquation avec les besoins de la grossesse.

De manière générale, tous les traitements hormonaux ne montrent pas d'amélioration du taux de grossesse spontanée<sup>97</sup>.

En fonction du stade de la pathologie, la chirurgie pourra être réalisée en première intention afin de traiter une occlusion intestinale, une atteinte urétérale ou encore une tumeur maligne d'endométriome ovarien.

Pour les patientes souffrant d'endométriose associée ou non à de l'adénomyose et avec un désir de grossesse, le traitement repose sur la chirurgie et l'assistance médicale à la procréation. Les chances d'obtention d'une grossesse sont équivalentes avec ces deux méthodes :

- La **chirurgie** est à privilégier chez les patientes jeunes. Elle est d'une grande efficacité et permet de diminuer les douleurs. Cependant, elle connaît un risque plus important de complications<sup>47</sup>.
  - La chirurgie des formes précoces et modérées, a pour objectif de retirer partiellement ou totalement les lésions endométriales afin d'augmenter les chances spontanées de grossesse. Cependant, elle comprend de potentiels risques, allant à l'inverse des objectifs de grossesse, comme la diminution de la réserve ovarienne.
  - La chirurgie des formes avancées compte souvent un grand nombre de risques ce qui dissuade les patientes et les chirurgiens de la réaliser. A ce stade, il est préférable d'avoir recours à l'assistance médicale à la procréation<sup>97</sup>.
- **L'assistance médicale à la procréation** est recommandée pour les patientes plus âgées. Néanmoins, il est parfois préférable de réaliser l'assistance médicale à la procréation en première intention chez les patientes jeunes, afin de maximiser les chances de grossesse, car il existe un risque de diminution des chances de fécondation lorsque la réserve ovarienne est atteinte et qu'une chirurgie a eu lieu précédemment. Cette technique ne présente pas de risque de complication mais ne permet pas de diminuer les douleurs<sup>47</sup>.

Pour les jeunes femmes atteintes d'endométriose, il est proposé lors d'un projet de grossesse et d'un diagnostic récent, de réaliser une cryoconservation de ses ovocytes

ou embryons lorsque la réserve ovarienne est encore préservée. En cas de difficultés à avoir une grossesse spontanée, cela permettrait de pouvoir intégrer un parcours d'aide à la procréation<sup>97</sup>.

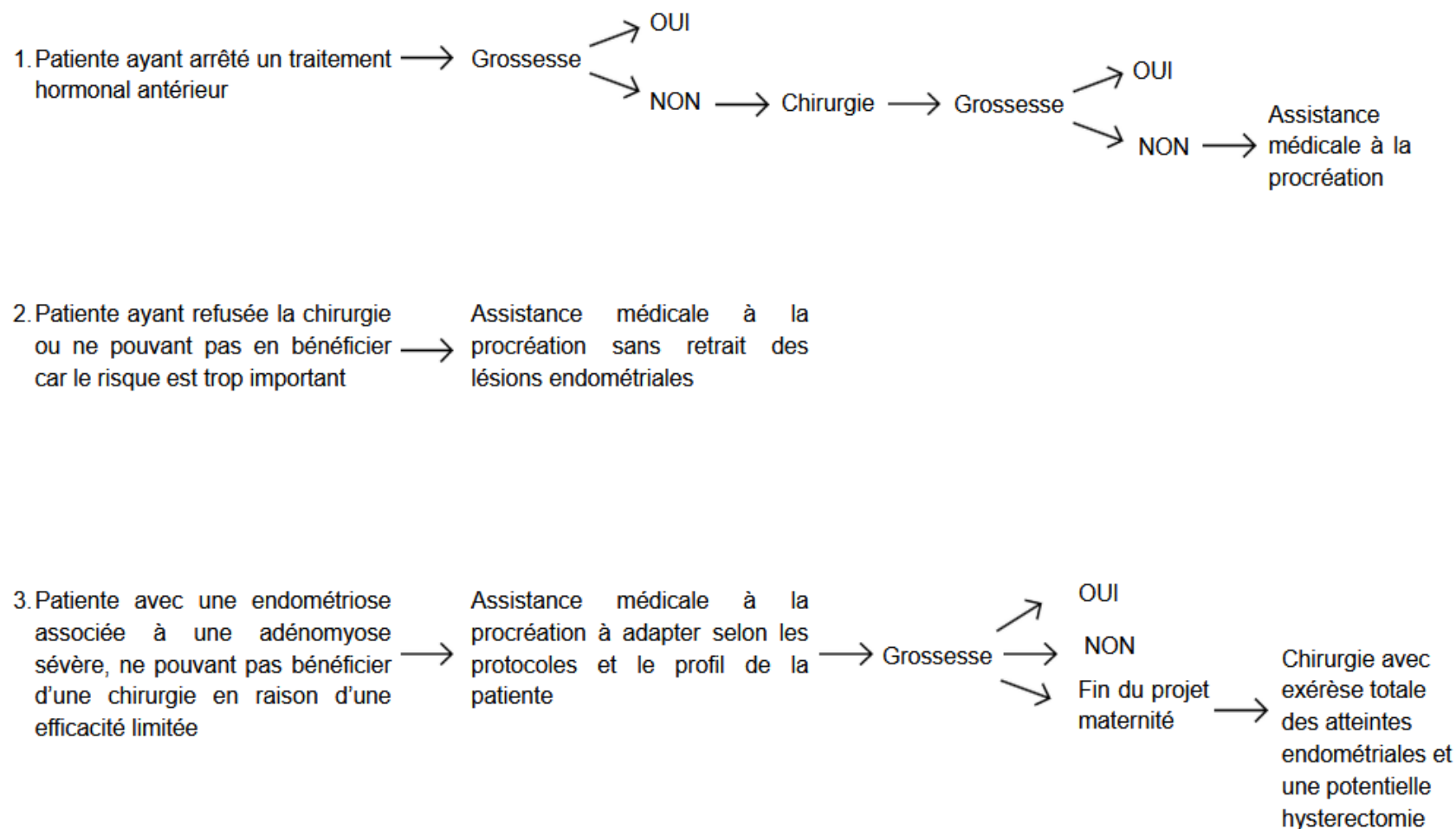
Les 2 techniques d'assistance médicale à la procréation sont :

- **L'insémination intra-utérine** : elle est utilisée pour les formes légères à modérées d'endométriose chez les femmes de moins de 45 ans. Elle débute par une induction médicamenteuse de l'ovulation chez la femme et le recueil de spermatozoïdes chez l'homme. Les spermatozoïdes provenant du conjoint ou d'un donneur anonyme sont déposés dans la cavité utérine de la femme 36 heures après stimulation ovarienne afin de mimer le cycle naturel de la femme et d'obtenir une fécondation.  
Cette technique est prise en charge par la sécurité sociale à raison de 6 inséminations pour chaque grossesse.
- **Fécondation *in vitro*** : elle est utilisée pour les formes sévères chez les femmes de plus de 43 ans. Il existe 2 méthodes :
  - La fécondation *in vitro* : elle débute par une stimulation pluri-folliculaire puis le déclenchement de l'ovulation afin de pouvoir faire une ponction des ovocytes. Une fois le recueil de spermatozoïdes réalisé, les deux gamètes sont mis en contact pour une fécondation *in vitro*. Si la fécondation est une réussite, l'embryon sera implanté dans la muqueuse utérine de la femme au bout de 3 à 6 jours.
  - L'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes : elle débute de la même manière, par une stimulation pluri-folliculaire puis le déclenchement de l'ovulation afin de pouvoir faire une ponction des ovocytes. Une fois l'ovocyte récupéré, un seul spermatozoïde est introduit dedans à l'aide d'une pipette. Si la fécondation est une réussite, l'embryon est déposé dans l'utérus afin qu'il se niche dans la muqueuse utérine au bout de 2 à 6 jours.

Ces deux techniques sont prises en charge par la sécurité sociale à raison de 4 inséminations pour chaque grossesse.

Cette option thérapeutique est utilisée en dernier recours car elle fait appel à de grosses doses d'hormones entraînant de lourds effets indésirables chez la femme, tels que les bouffées de chaleur, les douleurs aux sites d'injection et les troubles de l'humeur<sup>98</sup>.

Ainsi, il existe 3 situations thérapeutiques pour les femmes en désir de grossesse :



**Figure 30** : Organigramme récapitulatif des trois principales lignes thérapeutiques chez la femme atteinte d'endométriose en désir de grossesse<sup>47</sup>

## **VI. Les alternatives thérapeutiques**

Le retour à la médecine naturelle est de plus en plus recherché par la population, mais trop peu recommandé dû au manque d'étude.

Dans l'endométriose, de nombreuses alternatives sont connues, en utilisation seule ou comme complément aux traitements médicamenteux.

### **A) La mélatonine**

La mélatonine est une hormone endogène, souvent considérée comme l'hormone du sommeil et utilisée afin de rétablir le rythme nyctéméral ; mais elle possède aussi de nombreuses autres propriétés. Le mécanisme d'action exact n'est pas encore élucidé mais elle jouerait un **rôle dans l'inflammation**. Elle **protègerait les cellules du stress oxydatif** et **diminuerait l'évolution de l'inflammation** en agissant sur les médiateurs cytokiniques<sup>99</sup>.

Au long cours, elle abaisserait l'intensité des crises douloureuses et son efficacité serait augmentée lors de la prise concomitante d'antalgique. Cependant, elle ne possède pas d'AMM pour cette indication<sup>100</sup>. Elle facilite aussi le sommeil afin de pallier la fatigue chronique souvent retrouvée chez les femmes atteintes d'endométriose.

Peu d'études et recherches sont réalisées, ce qui ne permet pas d'utiliser cette molécule dans les premières lignes de traitement de l'endométriose, mais plutôt en tant que complément<sup>99</sup>.

Une étude menée en 2022 a comparé 2 groupes de femmes souffrant d'endométriose :

- Groupe 1 : 49 femmes ayant bénéficié de la prise de mélatonine
- Groupe 2 : 49 femmes ayant fait partie du groupe témoin (prise de placebo)

Parmi ces 2 groupes, aucune différence n'a été observée sur la taille des lésions, cependant les dysménorrhées étaient plus faibles dans le groupe 1.

La prise de mélatonine en post-opératoire réduirait la prise d'antalgiques chez 59.2% des femmes contre 44.9% pour les femmes du groupe placebo<sup>101</sup>.

### **B) La neurostimulation**

La **neurostimulation cutanée** repose sur l'application d'électrodes sur la peau, au niveau des zones douloureuses, envoyant des impulsions électriques de diverses fréquences et durées. On les retrouve sur le bas du ventre principalement pour calmer les douleurs

pelviennes, périnéales. En pratique, on place aussi une électrode sur la malléole interne et au niveau du mollet pour soulager les douleurs neuropathiques périnéales<sup>100,102</sup>.

La **stimulation électrique neuromusculaire (NMES)** ou **nerveuse transcutanée (TENS)** sont deux techniques de neurostimulation cutanée :

- Les femmes ayant participé à une étude avec la NMES ont montré une amélioration de la qualité de vie avec diminution de la douleur et une amélioration du score du questionnaire MOS SF-36<sup>103</sup>.
- L'utilisation de la TENS permet aussi de diminuer les dysménorrhées et améliorer la qualité de vie des femmes atteintes d'endométriose<sup>102</sup>.

Il existe plusieurs protocoles de neurostimulations avec deux types de fréquences :

- **La haute fréquence** : action rapide avec sensation de fourmillements, réglable par la patiente
- **La basse fréquence** : action plus lente qui permet la libération d'endorphines avec sensation de contractions musculaires. Cette technique permet de calmer les douleurs plusieurs heures après la séance<sup>102</sup>.

Cette alternative thérapeutique ne peut néanmoins être utilisée dans les premières lignes de traitement car, encore une fois, peu d'études ont été réalisées pour l'endométriose<sup>103</sup>.

Cependant, l'avantage majeur de ce dispositif est de l'associer au traitement ordinaire car il n'a pas d'effets indésirables et peut être prescrit par les gynécologues, les sage-femmes, les généralistes et les centres de la douleur<sup>102</sup>.

D'autres techniques que la neurostimulation permettent de diminuer les douleurs mais ne sont que trop peu utilisées actuellement :

- Le **laser pulsé à haute intensité** afin de diminuer les douleurs pelviennes
- La **réalité virtuelle** permet *via* les stimuli auditifs et visuels de diminuer les douleurs endométriales et d'agir sur le plan psychique de la maladie.
- La **stimulation thermique** : application de froid et/ou chaud afin de détendre les muscles et calmer les crises induites par les crampes<sup>103</sup>.

### C) Le régime alimentaire anti-inflammatoire

Les **anti-oxydants** sont présents physiologiquement dans les cellules, ils sont diminués dans celles des femmes atteintes d'endométriose. Ce déséquilibre oxydatif est responsable de l'inflammation et des douleurs<sup>100</sup>.

Le régime anti-inflammatoire est une alternative thérapeutique qui permettrait aux femmes de calmer leurs douleurs nommées "endo belly", comprenant les troubles digestifs et les ballonnements.

Il est recommandé d'adopter une **alimentation anti-inflammatoire, sans gluten ni produits transformés**, mais avec des **polyphénols**, des **fibres**, des **vitamines** et une **bonne hydratation**.

Cependant, il est important que ce régime soit pris en charge par un professionnel de santé afin de ne pas créer de carence et éviter un déséquilibre alimentaire.

Ce régime se compose de :

- **Polyphénols** : retrouvés dans les fruits et permettant de diminuer de 30% les risques d'endométriose. La consommation d'agrumes pourrait diminuer le risque de survenue de l'endométriose.  
Certains fruits sont à favoriser : le pamplemousse, les oranges, les pommes, les pêches, les poires, les fraises et les framboises.
- **Fibres** : retrouvés dans les légumes et permettant de diminuer de 70% le risque d'endométriose. Elles ont des propriétés anti-oxydatives et abaissent la concentration oestrogénique. La recommandation de 30g par jour permettrait de conserver un microbiote équilibré.  
Certains légumes sont plus efficaces que d'autres : les choux de Bruxelles, les oignons, les champignons, les poireaux, les lentilles, les petits pois et les haricots blancs.
- **Les vitamines C, D et E** :
  - Une carence en vitamine D favoriserait le risque de survenue de la maladie. Ainsi, l'apport de vitamine D réduirait l'inflammation, la production de prostaglandines, les dysménorrhées et les dyschésies. Il est recommandé de s'exposer au soleil et de manger du poisson et des œufs afin d'avoir un apport correct de vitamine D.

- Les vitamines C et E sont moins retrouvées chez les femmes atteintes d'endométriose, entre 20 à 30% de carence, ce qui favoriserait l'inflammation et les douleurs associées<sup>104–106</sup>.
- **Les oméga 3** : Les oméga-3 sont des acides gras insaturés jouant sur l'inflammation, la prolifération et l'apoptose cellulaires. Cependant, les acides gras sont divisés en 2 groupes : les saturés et les insaturés.

Il existe deux hypothèses quant à la cause ou la conséquence de l'endométriose :

- Un apport en omega-3 permettrait de diminuer les symptômes de la maladie
- Les femmes atteintes d'endométriose auraient un déficit en acides gras insaturés ce qui expliquerait les atteintes endométriales

Les oméga-3 agissent *via* les voies de signalisation afin de contrôler la synthèse des prostaglandines et des réactions inflammatoires.

**L'acide eicosapentaénoïque (EPA)** et **l'acide docosahexaénoïque (DHA)**, deux types d'omega-3, sont particulièrement étudiés, surtout en micronutrition, pour leurs nombreuses propriétés au sein du corps humain :

- Modulation de la réponse immunitaire
- Prévention cardiovasculaire (pression artérielle, triglycérides)
- Prévention de la fonction cérébrale (perte de mémoire, anxiété, démence)
- Prophylaxie des atteintes de la peau (psoriasis eczéma, sécheresse cutanée)
- Diminution des atteintes oculaires (DMLA)<sup>107,108</sup>

Le **N-palmitoylethanolamine**, dit PEA, est un acide gras endogène composé d'endocannabinoïdes. Il possède une activité anti-inflammatoire et antioxydant, cela lui permet d'agir sur les lésions, qu'importe leurs localisations, et d'inhiber les douleurs endométriales au bout de 30 jours de traitement<sup>109</sup>.

Ces acides gras sont retrouvés en grande partie dans les poissons gras : saumon, maquereau, hareng, mais aussi dans les huiles<sup>108</sup>.

- **Le magnésium** : une carence en magnésium peut aggraver les symptômes de l'endométriose (les crampes, la fatigue chronique, la nervosité et l'irritabilité). Il est retrouvé dans des céréales, du chocolat, des crustacés et parfois dans de l'eau<sup>106</sup>.

- **Les laitages** : les études ont permis de prouver que les produits laitiers diminuaient le risque d'endométriose. Leurs propriétés anti-inflammatoires sont indiquées et recommandées dans le régime alimentaire des femmes atteintes d'endométriose. De plus, l'intolérance au lactose n'est en aucun cas liée à l'endométriose<sup>104</sup>.

Ainsi, l'apport chronique de vitamine A, B6, C, E, de ferments lactiques, d'omega 3 et 6 permettrait d'améliorer la qualité de vie et aurait une efficacité comparable à un traitement hormonal<sup>100</sup>.

D'autres aliments sont à éviter :

- Le **gluten** : il induit une réponse inflammatoire et altère la barrière intestinale
- Les **viandes rouges** et la **charcuterie** : les études portées récemment montrent que la consommation de viande rouge deux fois par semaine ou plus, expose la femme à un risque d'endométriose de 56% comparé à une consommation hebdomadaire. Ces aliments pro-inflammatoires sont sources de développement de la maladie.
- Le **café** : lorsqu'il est supérieur à 300 mg par jour, soit 1 à 2 cafés, il serait susceptible d'augmenter le risque d'endométriose. De plus, il est irritant pour le tube digestif tout comme l'alcool.
- **L'alcool** : la forte consommation d'alcool augmenterait le risque d'endométriose en faisant flamber la concentration oestrogénique.
- **Alimentation FODMAP** : ce régime Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols est à l'origine de troubles digestifs, avec de nombreux ballonnements et gaz dus aux nutriments (fructose, lactose, galacto-oligosaccharides) avec une cinétique d'absorption intestinale très lente. Les aliments souvent mis en cause sont : l'avocat, les légumineuses, le blé, l'ail, l'oignon, le miel, etc<sup>104</sup>.

#### D) L'acupuncture

La médecine chinoise alternative repose sur la **stimulation des nerfs de l'épiderme** envoyant des signaux jusqu'au cerveau afin d'activer la production d'opioïdes et supprimer la douleur.

Un compte rendu de 26 études menées sur deux groupes de femmes a mis en évidence que celles ayant eu accès à l'acupuncture ont notifié une amélioration de la qualité de vie, comparé au groupe placebo.

Elle peut être réalisée lorsque les douleurs sont très importantes comme au moment des menstruations, pour remplacer une prise d'antalgiques. Les séances sont à réaliser une fois par jour pendant les 3 premiers jours de règles.

Cependant, aucune réelle recommandation n'est établie concernant son indication dans l'endométriose<sup>103</sup>.

### E) L'activité physique

La pratique d'une activité physique est recommandée pour toute la population, car elle permet d'améliorer l'espérance de vie, le fonctionnement musculaire, prévenir les maladies cardiovasculaire et respiratoire, favoriser et développer l'estime de soi ; tout en diminuant le stress, la fatigue et les symptômes dépressifs.

Cependant, chez la patiente atteinte d'endométriose cela lui permettrait, en plus de **diminuer ses douleurs chroniques** et les **lésions d'endométriose**, **d'apprendre à connaître son corps** et **l'emplacement de ses organes**, ainsi que de bénéficier d'un **effet anti-inflammatoire**.

Des actions sont mises en place afin d'accompagner ses femmes, comme la Direction des Sports, la Maison Sport-Santé Sporactio et un médecin du sport gynécologue qui ont créé un livret "En mouvement avec l'endométriose", permettant aux femmes d'aller se renseigner auprès des centres, tel que EndoFrance.

Dans ce guide, les principales recommandations y sont annotées : pratiquer une activité physique adaptée environ 3 fois par semaine avec des séances d'endurance et des séances de renforcement musculaire de douce intensité. Le plus important est la discipline, il ne faut pas rester plus de 2 jours sans faire de sport, il doit donc rentrer dans les habitudes du quotidien.

Le type d'activité est à choisir par la patiente en fonction de ses goûts et de son niveau, cela peut être du yoga, de la marche ou de la natation<sup>110</sup>. Par exemple, les femmes ayant pu réaliser des séances de yoga ont connu une amélioration des douleurs chroniques selon l'échelle EHP-30<sup>100</sup>.

Parmi les bonnes pratiques réalisées durant les activités, il est important de s'étirer, de renforcer son périnée et de détendre la sangle abdominale avec des exercices de respiration<sup>110</sup>.

Une autre activité physique, l'ostéopathie, encadrée par un professionnel de santé, permet *via* la manipulation du corps, de mouvoir les organes et tissus, surtout les ligaments utérosacrés et l'utérus comportant les lésions endométriales. Ces gestes techniques doux, en association au traitement permettent de diminuer les douleurs et d'améliorer la réalisation des tâches de la vie quotidienne<sup>100,111</sup>.

## F) L'hypnose

**L'hypnose thérapeutique** repose sur une technique de dissociation de notre esprit. Par la parole et les gestes, la patiente crée un lien avec l'hypnothérapeute et se concentre uniquement dessus, cela permet de se focaliser sur une situation, un moment précis et d'oublier l'environnement avoisinant, le stress, l'anxiété et la douleur.

L'hypnose est utilisée pour prendre en charge la douleur, lors de soins palliatifs ou d'anesthésies<sup>112</sup>.

Dans l'endométriose, l'objectif est d'être capable d'entrer dans un état d'hypnose de manière autonome, sans l'aide d'une tierce personne, afin de stimuler le lobe occipital pour réduire les symptômes<sup>111</sup>.

## G) La phytothérapie

La phytothérapie est une médecine conventionnelle utilisant des plantes pour prévenir ou traiter certains symptômes.

Plusieurs substances ont fait l'objet d'étude, les deux plus fréquentes sont : la curcumine et le resvératrol.

### 1) *La curcumine*

Cette molécule est retrouvée au sein du curcuma et possède des propriétés anti-cancéreuses, anti-inflammatoires et anti-vieillessement.

Dans l'endométriose, elle agit :

- Sur **l'inflammation** et plus particulièrement sur la voie de signalisation NF-κB qui est sur-exprimée. La prise de curcumine permet de diminuer cette voie de signalisation ainsi que les médiateurs : interleukines, TNF-α et macrophages.
- Sur le **stress oxydatif** : elle possède des propriétés comparables à la vitamine C.

- Sur l'**angiogenèse**, qui est contrôlée par la voie PI3K/Akt. La curcumine permettrait de diminuer l'expression du VEGF et donc l'inhibition de la voie PI3K/Akt au sein de l'endomètre ectopique.
- Sur l'**invasion des tissus** : son action permet d'inhiber certaines métalloprotéinases (MMP-2, MMP-3 et MMP-9) qui jouent un rôle majeur dans la progression des lésions endométriales.

La curcumine pourrait être associée à la mélatonine afin d'inhiber l'inflammation en jouant sur la voie NF-κB et sur la propagation de l'endométriose en réduisant l'expression des métalloprotéinases.

Néanmoins, tous ces résultats ne sont obtenus qu'à partir de modèles animaux, et ne peuvent être recommandés chez la femme sans études cliniques<sup>113</sup>.

## 2) *Le resvératrol*

C'est une substance présente au sein de divers aliments (légumineuses, cacahuètes, thé et certains fruits comme le raisin).

Tout comme la curcumine, le resvératrol agit sur divers stades de la maladie :

- Sur l'**inflammation** : la diminution des médiateurs, tels que le TNF-α et l'interleukine 6 (IL-6), ainsi que l'augmentation des interleukines 10 (IL-10) réduisent l'inflammation :
  - Le TNF-α : ce facteur est augmenté dans l'endométriose, et peut être diminué par le resvératrol, permettant *in fine* de réduire l'expression des ICAM (molécule d'adhésion intracellulaire) et donc l'implantation des cellules endométriales.
  - L'IL-6 : cette cytokine cible les macrophages, afin de diminuer leur capacité de phagocytose, et réduit les cellules NK.
- Sur le **stress oxydatif** : en ayant une action sur la voie NF-κB qui limite l'accumulation d'espèces réactives de l'oxygène.
- Sur l'**angiogenèse** : il permet la régulation de l'expression de VEGF et MMP-9 et ainsi la diminution de l'angiogenèse et la croissance des lésions.
- Sur l'**invasion des tissus** : ses propriétés anti-prolifératives sur les cellules endométriales, épithéliales et stromales, s'expliquent par plusieurs mécanismes tels que la diminution des métalloprotéinases en agissant sur la voie NF-κB ou encore

l'apoptose des cellules endométriales, épithéliales et stromales, en agissant sur la protéase apoptotique caspase-3.

Ces deux plantes ont une faible biodisponibilité par voie orale, améliorée par l'utilisation de nanoparticules et phospholipides, ainsi qu'un métabolisme rapide qui limite leur efficacité chez l'Homme<sup>114</sup>.

### 3) Les autres plantes

D'autres plantes en phytothérapie sont retrouvées : le fenugrec (*Trigonella foenum-graecum*), le gingembre (*Zingiber officinale*) et la valériane (*Valeriana officinalis*). Ces plantes ont des vertus **anti-inflammatoires**, pour soulager les douleurs menstruelles et **diminuer le stress oxydatif**.

La majorité des études sont réalisées *in vitro* ou chez les animaux, il est donc nécessaire que des essais cliniques soient mis en place avant la recommandation de cette thérapeutique<sup>100</sup>.

### H) L'aromathérapie

Les huiles essentielles sont de plus en plus étudiées, mais il existe encore trop peu d'études sur leurs vertus dans l'endométriose<sup>115</sup>.

La plupart des huiles essentielles utilisées dans l'endométriose ont des **effets anti-inflammatoires, analgésiques et myorelaxants**. Elles agissent sur les contractions utérines et l'inflammation locale en réduisant la production de prostaglandines induite par la maladie.

Les composés soulageant les crampes, l'anxiété et les troubles de l'humeur sont le menthol, le linalol et le limonène.

L'huile essentielle de **Cannelle** (*Cinnamomum verum*) a un effet myorelaxant en diminuant l'expression de la cyclo-oxygénase 2 et en réduisant la concentration intracellulaire de calcium. Ses propriétés anti-inflammatoires permettent de diminuer la contraction du myomètre et la sensibilité nerveuse retrouvée dans les dysménorrhées.

L'huile essentielle de **Curcuma** (*Curcuma longa*) présente les mêmes propriétés que la cannelle<sup>116</sup>.

L'huile essentielle de **Lavande** (*Lavandula officinalis*) permettrait de réduire les dysménorrhées. Les composés actifs ayant démontré des effets anti-spasmodiques et décontractant musculaire sont l'acétate de linalyle et lavandulyle, le linalol et le cinéole.

Ces huiles essentielles sont à diluer dans une huile végétale, à destination d'une application cutanée en massage sur le bas ventre, autour du nombril, avec des mains propres et chaudes. Le massage se réalise avec les deux mains en faisant des mouvements circulaires pendant une quinzaine de minutes sans y exercer de pression.

Les études ont pu démontrer que la lavande agit sur les dysménorrhées à n'importe quel moment du cycle mais n'ont qu'une action transitoire d'environ 30 minutes après la réalisation du massage<sup>115</sup>.

## **CONCLUSION**

L'endométriose constitue aujourd'hui un réel **défi de santé publique** en raison du nombre grandissant de cas diagnostiqués, du retentissement sur la qualité de vie des patientes et du manque de traitement spécifique à cette pathologie.

Cette atteinte gynécologique hormono-dépendante demeure complexe par sa chronicité et son large panel de manifestations cliniques.

Cette thèse avait pour objectif d'étudier l'origine de la maladie, les modalités diagnostiques et les diverses stratégies de prise en charge tout en mettant en évidence les difficultés rencontrées dans le parcours de soins. Le diagnostic reste encore trop tardif, malgré une amélioration des connaissances médicales et une meilleure sensibilisation du grand public et des professionnels de santé. Les douleurs chroniques, les dysménorrhées, les dyspareunies ou encore l'infertilité représentent les principaux symptômes devant conduire à une prise en charge adaptée.

**Le diagnostic repose sur une approche multidisciplinaire** associant un interrogatoire clinique, un examen physique et des techniques d'imageries médicales. Le nouveau test salivaire, Endotest®, représente une avancée prometteuse reposant sur l'analyse des biomarqueurs salivaires par des techniques de séquençage associées à l'intelligence artificielle. Les premières études cliniques rapportent des performances diagnostiques élevées avec une précision supérieure à 95%.

La prise en charge thérapeutique met en évidence l'importance d'adopter une **stratégie individualisée**, adaptée à l'âge de la patiente, à l'intensité des symptômes, au désir de grossesse ainsi qu'au stade de la maladie. Les traitements hormonaux occupent une place centrale dans le contrôle des douleurs et la limitation de la propagation des lésions, tandis que la chirurgie est indiquée dans les formes plus sévères résistantes aux traitements hormonaux ou avec la présence de complications.

L'endométriose étant fréquemment associée à des difficultés de procréation, la préservation de la fertilité représente un enjeu majeur. Le progrès de l'assistance médicale à la procréation et les possibilités de cryoconservation offrent des perspectives importantes pour les femmes concernées.

Certaines limites persistent néanmoins dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques. Les causes exactes de la maladie, les facteurs impliqués dans la

propagation des cellules endométriales restent encore partiellement élucidés. De nouvelles recherches apparaissent donc indispensables afin d'améliorer les connaissances actuelles de la pathologie.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Geoffron S, Legendre G, Daraï E, Chabbert-Buffet N. Traitement médical de l'endométriose : prise en charge de la douleur et de l'évolution des lésions par traitement hormonal et perspectives thérapeutiques. *Presse Médicale*. 2017;46(12):1199-1211. doi:10.1016/j.lpm.2017.10.005
2. Daraï E, Ploteau S, Ballester M, Bendifallah S. Endométriose : physiopathologie, facteurs génétiques et diagnostic clinique. *Presse Médicale*. 2017;46(12):1156-1165. doi:10.1016/j.lpm.2017.10.003
3. Just PA, Moret S, Borghese B, Chapron C. Endométriose et adénomyose. *Ann Pathol*. 2021;41(6):521-534. doi:10.1016/j.annpat.2021.03.012
4. Endométriose : définition et facteurs favorisants. Accessed June 24, 2025. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/endometrioise/definition-facteurs-favorisants>
5. Alonso A, Gunther K, Maheux-Lacroix S, Abbott J. Medical management of endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2024;36(5):353-361. doi:10.1097/GCO.0000000000000983
6. Histoire de l'endométriose. Association Endomind. Accessed July 4, 2025. <https://www.endomind.org/copie-de-l-endom%C3%A9triose>
7. cancer CCS/ S canadienne du. Organes sexuels et appareil reproducteur féminins. Société canadienne du cancer. October 2020. Accessed June 29, 2025. <https://cancer.ca/fr/cancer-information/what-is-cancer/female-sex-organs-and-reproductive-system>
8. Organes génitaux féminins externes - Problèmes de santé de la femme. Manuels MSD pour le grand public. Accessed July 3, 2025. <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/problèmes-de-santé-de-la-femme/biologie-de-l-appareil-génital-féminin/organes-génitaux-féminins-externes>
9. Organes génitaux féminins internes - Problèmes de santé de la femme. Manuels MSD pour le grand public. Accessed July 3, 2025. <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/problèmes-de-santé-de-la-femme/biologie-de-l-appareil-génital-féminin/organes-génitaux-féminins-internes>
10. Luterus-PDF.pdf. Accessed July 17, 2025. <https://facmed.univ-constantine3.dz/wp-content/uploads/2023/01/Luterus-PDF.pdf>
11. Chaudhry SR, Chaudhry K. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Uterus Round Ligament. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2025. Accessed June 26, 2025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499970/>
12. Macnab WR. Uterine physiology. *Anaesth Intensive Care Med*. 2025;26(4):213-215. doi:10.1016/j.mpaic.2025.01.016
13. Uterine Fundus - an overview | ScienceDirect Topics. Accessed July 2, 2025. <https://www.sciencedirect.com/topics/immunology-and-microbiology/uterine-fundus>

14. l'ISHH L de. Fonction col de l'utérus : anatomie et reproduction. ISHH. October 5, 2023. Accessed July 2, 2025. <https://ishh.fr/cancer-col-uterus/col-uterien-anatomie-et-fonction-reproductrice/>
15. Jain V, Chodankar RR, Maybin JA, Critchley HOD. Uterine bleeding: how understanding endometrial physiology underpins menstrual health. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(5):290-308. doi:10.1038/s41574-021-00629-4
16. Terzidou V. Biochemical and endocrinological preparation for parturition. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007;21(5):729-756. doi:10.1016/j.bpobgyn.2007.05.001
17. Research VLC. Myomètre. v.l.c. research - OPHYS. April 17, 2015. Accessed July 15, 2025. <https://blogglophys.wordpress.com/2015/04/17/myometre/>
18. Hanuman S, Pande G, Nune M. Current status and challenges in uterine myometrial tissue engineering. *Bioengineered*. 14(1):2251847. doi:10.1080/21655979.2023.2251847
19. Fonctions essentielles des ligaments de soutien utérins dans la santé des femmes. Accessed June 26, 2025. <https://www.medicoverhospitals.in/fr/articles/ligaments-that-support-the-uterus>
20. Eid S, Iwanaga J, Oskouian RJ, Loukas M, Tubbs RS. Comprehensive Review of the Cardinal Ligament. *Cureus*. Published online June 20, 2018. doi:10.7759/cureus.2846
21. Oliver A. Radio-anatomie du pelvis féminin. <https://onclepaul.net/wp-content/uploads/2011/07/Radio-anatomie-du-pelvis-f%C3%A9minin-AO-2012FILEminimizer.pdf>
22. Azaïs H, Collinet P, Delmas V, Rubod C. Rapport anatomique du ligament utérosacré et du nerf hypogastrique pour la chirurgie des lésions d'endométriose profonde. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2013;41(3):179-183. doi:10.1016/j.gyobfe.2013.01.004
23. Scattarelli A. Rapports anatomiques des nerfs végétatifs constituant la fosse para rectale, application à la chirurgie de l'endométriose rectale. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. 2020;48(9):649-656. doi:10.1016/j.gofs.2020.04.002
24. Robert R, Labat JJ, Riant T, Louppe JM, Hamel O. Le nerf pudendal : morphogenèse, anatomie, physiopathologie, clinique et thérapeutique. *Neurochirurgie*. 2009;55(4-5):463-469. doi:10.1016/j.neuchi.2009.07.004
25. Balaya V, Ngo C, Rossi L, et al. Bases anatomiques et principe du nerve-sparing au cours de l'hystérectomie radicale pour cancer du col utérin. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2016;44(9):517-525. doi:10.1016/j.gyobfe.2016.07.009
26. Bolandard F, Bonnin M, Mission JP, Duband P, Bazin JE. Bloc paracervical. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2005;24(3):312-314. doi:10.1016/j.annfar.2005.02.006
27. Chaudhry R, Chaudhry K. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Uterine Arteries. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2025. Accessed July 28, 2025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482267/>

28. Ouyang Z, Liu P, Yu Y, et al. Role of ovarian artery-to-uterine artery anastomoses in uterine artery embolization: initial anatomic and radiologic studies. *Surg Radiol Anat.* 2012;34(8):737-741. doi:10.1007/s00276-011-0883-x
29. Les hormones féminines et le cycle menstruel. VIDAL. April 3, 2023. Accessed August 3, 2025. <https://www.vidal.fr/maladies/sexualite-contraception/contraception-feminine/hormones-feminines-cycle-menstruel.html>
30. Thiagarajan DK, Basit H, Jeanmonod R. Physiology, Menstrual Cycle. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2025. Accessed August 3, 2025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500020/>
31. UE 2.9 PHYSIOLOGIE DE L'APPAREIL GÉNITAL FEMININ. FICHES MANIP'. December 24, 2016. Accessed August 3, 2025. <https://fichesmanip.wordpress.com/2016/12/24/ue-2-9-physiologie-de-lappareil-genital-feminin/>
32. LE CYCLE MENSTRUEL. CNGOF. Accessed August 3, 2025. <https://cngof.fr/espace-grand-public/le-cycle-menstruel/>
33. Bourdel N, Comptour A, Chauvet P, Canis M. Douleurs et endométriose. *Douleurs Éval - Diagn - Trait.* 2020;21(1):3-10. doi:10.1016/j.douler.2019.11.001
34. Azoulay C, Daraï E. Traitement médicamenteux de l'endométriose (adénomyose exclue). *EMC - Gynécologie-Obstétrique.* 2005;2(4):312-328. doi:10.1016/j.emcgo.2005.08.002
35. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *The Lancet.* 2004;364(9447):1789-1799. doi:10.1016/S0140-6736(04)17403-5
36. Gallard F, Comby F, Desmoulière A. L'endométriose ou les endométrioses ? *Actual Pharm.* 2014;53(538):16-19. doi:10.1016/j.actpha.2014.06.004
37. Petit E, Duchatelle-Dussaule V. Définition, physiopathologie et anatomopathologie. In: *Endométriose*. Elsevier; 2020:3-7. doi:10.1016/B978-2-294-76781-4.00001-6
38. Physiopathologie de L'endométriose | PDF | Lymphocyte NK | Cytokine. Scribd. Accessed August 9, 2025. <https://fr.scribd.com/document/556900905/Physiopathologie-de-l-endometrie>
39. Carpinello OJ, Sundheimer LW, Alford CE, Taylor RN, DeCherney AH. Endometriosis. In: *Endotext [Internet]*. MDText.com, Inc.; 2017. Accessed August 12, 2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278996/>
40. Tout pour comprendre l'endométriose | Endocyclopédie. Le guide des ressources fiables pour mieux comprendre, vivre, accompagner et soigner l'endométriose. Accessed August 13, 2025. <https://endocyclopedie.fr/comprendre-lendometrie/>
41. Bourdon M, Santulli P, Marcellin L, Maignien C, Maitrot-Mantelet L, Chapron C. Physiopathologie de l'adénomyose : une énigme non résolue. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie.* 2022;50(2):182-188. doi:10.1016/j.gofs.2021.10.005
42. Nisolle M, Alvarez ML, Colombo M, Foidart JM. Pathogenèse de l'endométriose. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2007;35(9):898-903. doi:10.1016/j.gyobfe.2007.07.021

43. Mariadas H, Chen JH, Chen KH. The Molecular and Cellular Mechanisms of Endometriosis: From Basic Pathophysiology to Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. 2025;26(6):2458. doi:10.3390/ijms26062458
44. Ballester M, Dehan P. le rôle de la génétique et de l'environnement dans le développement de l'endométriose. *Rev Med Liège*.
45. Moreno I, Franasiak JM. Endometrial microbiota—new player in town. *Fertil Steril*. 2017;108(1):32-39. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.05.034
46. Wang J, Wang X. Research progress on the correlation between microbiota and endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2025;314:114671. doi:10.1016/j.ejogrb.2025.114671
47. Chapron C, Marcellin L, Bourdon M, et al. Endométriose : un nouveau paradigme pour le diagnostic et le traitement. *Bull Académie Natl Médecine*. 2025;209(7):957-966. doi:10.1016/j.banm.2024.11.027
48. Allaire C, Bedaiwy MA, Yong PJ. Diagnostic et gestion thérapeutique de l'endométriose. *Can Med Assoc J*. 2023;195(24):E853-E862. doi:10.1503/cmaj.220637-f
49. Le diagnostic de l'Endométriose | Association EndoFrance. EndoFrance. Accessed March 26, 2026. <https://www.endofrance.org/diagnostic-endometriose/>
50. Mariadas H, Chen JH, Chen KH. The Molecular and Cellular Mechanisms of Endometriosis: From Basic Pathophysiology to Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. 2025;26(6):2458. doi:10.3390/ijms26062458
51. Lamrabet S, Bekhouche A, Wanpouille C, Rousset P, Thomassin-Naggara I. Classification dPEI : une nouvelle classification IRM de l'endométriose pelvienne profonde. *Imag Femme*. 2021;31(4):153-162. doi:10.1016/j.femme.2021.04.004
52. Puchar A, Panel P, Oppenheimer A, Du Cheyron J, Fritel X, Fauconnier A. The ENDOPAIN 4D Questionnaire: A New Validated Tool for Assessing Pain in Endometriosis. *J Clin Med*. 2021;10(15):3216. doi:10.3390/jcm10153216
53. echelle-EVA.pdf. Accessed April 19, 2026. <https://www.chu-montpellier.fr/fileadmin/medias/Pages/patients-visiteurs/Engagements-du-CHU/CLUD/Echelles/echelle-EVA.pdf>
54. echelle-EVS.pdf. Accessed April 19, 2026. <https://www.chu-montpellier.fr/fileadmin/medias/Pages/patients-visiteurs/Engagements-du-CHU/CLUD/Echelles/echelle-EVS.pdf>
55. notice\_-\_echelle\_numerique.pdf. Accessed April 19, 2026. [https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2019/08/notice\\_-\\_echelle\\_numerique.pdf](https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2019/08/notice_-_echelle_numerique.pdf)
56. EM\_Patient-Ed\_EPBD-Patient-Screener-1-07-FINAL-APPROVED.pdf. Accessed April 19, 2026. [https://www.uterinehealthguide.com/files/EM\\_Patient-Ed\\_EPBD-Patient-Screener-1-07-FINAL-APPROVED.pdf](https://www.uterinehealthguide.com/files/EM_Patient-Ed_EPBD-Patient-Screener-1-07-FINAL-APPROVED.pdf)
57. Évaluer la douleur due à l'endométriose | Santé.fr. May 24, 2022. Accessed April 19, 2026. <https://www.sante.fr/endometriose/evaluer-la-douleur-due-lendometriose>

58. Stratton P, Berkley KJ. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update*. 2011;17(3):327-346. doi:10.1093/humupd/dmq050
59. Fig. 2-Biberoglu and Behrman score. ResearchGate. Accessed April 19, 2026. [https://www.researchgate.net/figure/Biberoglu-and-Behrman-score\\_fig2\\_232262472](https://www.researchgate.net/figure/Biberoglu-and-Behrman-score_fig2_232262472)
60. echelle-DN4.pdf. Accessed April 19, 2026. <https://www.chu-montpellier.fr/fileadmin/medias/Pages/patients-visiteurs/Engagements-du-CHU/CLUD/Echelles/echelle-DN4.pdf>
61. Laurent P, Pinte S, Gerard-Guery S, Wehrly S, Pamart B. Utilisation du test MOS SF-36 pour l'évaluation de la santé perçue d'une population de 4476 salariés de la région Nord-Pas-de-Calais. Étude réalisée en 2007–2008. *Arch Mal Prof Environ*. 2009;70(5):525-538. doi:10.1016/j.admp.2009.03.002
62. Chauvet P, Auclair C, Mourgues C, Canis M, Gerbaud L, Bourdel N. Psychometric properties of the French version of the Endometriosis Health Profile-30, a health-related quality of life instrument. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2017;46(3):235-242. doi:10.1016/j.jogoh.2017.02.004
63. EHP-30-1.pdf. Accessed April 20, 2026. <https://endo-bfc.fr/wp-content/uploads/2023/11/EHP-30-1.pdf>
64. evaluation-du-retentissement-de-lendometriose.pdf. Accessed April 20, 2026. <https://www.endobreizh.com/wp-content/uploads/2021/11/evaluation-du-retentissement-de-lendometriose.pdf>
65. Questionnaire EHP5. [https://www.endobreizh.com/wp-content/uploads/2025/10/Evaluation-de-la-qualite-de-vie-en-cas-dendometriose\\_Questionnaire-EHP5\\_endobreizh.pdf](https://www.endobreizh.com/wp-content/uploads/2025/10/Evaluation-de-la-qualite-de-vie-en-cas-dendometriose_Questionnaire-EHP5_endobreizh.pdf)
66. Christine RD. Actualisation de la place des différents examens d'imagerie pour le diagnostic d'endométriose. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-05/reco492\\_label\\_endometriose\\_imagerie\\_recommandations\\_ca.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-05/reco492_label_endometriose_imagerie_recommandations_ca.pdf)
67. DGOS\_Marie.R, DGOS\_Marie.R. Expérimentation d'un test salivaire Endotest® pour améliorer les conditions de diagnostic pour détecter l'endométriose. Ministère de la Santé, de la Famille, de l'Autonomie et des Personnes handicapées. Accessed April 17, 2026. <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/endometriose/article/experimentation-d-un-test-salivaire-endotest-r-pour-ameliorer-les-conditions-de>
68. Découvrir Ziwig Endotest – Ziwig. Accessed April 17, 2026. <https://ziwig.com/decouvrir-ziwig-endotest/>
69. Diagnostic complexe d'endométriose : la HAS propose un accès au test salivaire Endotest® dans le cadre du forfait innovation. Haute Autorité de Santé. Accessed April 17, 2026. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3487378/fr/diagnostic-complexe-d-endometriose-la-has-propose-un-acces-au-test-salivaire-endotest-dans-le-cadre-du-forfait-innovation](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3487378/fr/diagnostic-complexe-d-endometriose-la-has-propose-un-acces-au-test-salivaire-endotest-dans-le-cadre-du-forfait-innovation)

70. Dabi Y, Suisse S, Marie Y, et al. New class of RNA biomarker for endometriosis diagnosis: The potential of salivary piRNA expression. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2023;291:88-95. doi:10.1016/j.ejogrb.2023.10.015
71. Bendifallah S, Dabi Y, Suisse S, et al. Saliva-based microRNA diagnostic signature for the superficial peritoneal endometriosis phenotype. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2024;297:187-196. doi:10.1016/j.ejogrb.2024.04.020
72. La prise en charge médicamenteuse de l'endométriose | APHP. Accessed April 23, 2026. <https://www.aphp.fr/la-prise-en-charge-medicamenteuse-de-lendometrioise>
73. Dossier thématique - Pilule contraceptive. ANSM. Accessed April 25, 2026. <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/pilule-contraceptive>
74. Résumé des Caractéristiques du Produit Dienogest. Accessed April 25, 2026. <https://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0400699.htm>
75. Résumé des Caractéristiques du Produit Chlormadinone. Accessed April 25, 2026. <https://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0334475.htm>
76. Résumé des Caractéristiques du Produit Colprone. Accessed April 25, 2026. <https://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0420689.htm>
77. Information de sécurité - Nouvelles conditions de prescription. ANSM. Accessed April 25, 2026. <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/nouvelles-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-des-specialites-a-base-dacetate-de-medroxyprogesterone-depo-provera-150-mg-3-ml-et-de-medrogestone-colprone-5-mg-liees-au-risque-de-meningiome-a-compter-du-1er-juillet-2024>
78. Résumé des Caractéristiques du Produit Nomegestrol. Accessed April 25, 2026. <https://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0400029.htm>
79. Base de Données Publique des Médicaments Cyproterone. Accessed April 23, 2026. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/67552319/extrait#tab-fiche-info>
80. Flash VIG-news : Risque de méningiome associé aux progestatifs : état de la question et recommandations | AFMPS. Accessed April 25, 2026. [https://www.afmps.be/fr/news/flash\\_vig\\_news\\_risque\\_de\\_meningiome\\_associe\\_aux\\_progestatifs\\_etat\\_de\\_la\\_question\\_et](https://www.afmps.be/fr/news/flash_vig_news_risque_de_meningiome_associe_aux_progestatifs_etat_de_la_question_et)
81. Actualité - De nouvelles données sur le risque de méningiome associé à la prise de progestatifs en contraception orale. ANSM. Accessed April 25, 2026. <https://ansm.sante.fr/actualites/de-nouvelles-donnees-sur-le-risque-de-meningiome-associe-a-la-prise-de-progestatifs-en-contraception-orale>
82. Triptoréline : substance active à effet thérapeutique. VIDAL. Accessed April 26, 2026. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/triptoreline-3594.html>
83. ENANTONE LP 11,25 mg  $\mu$ sphère/sol LP p us parentér seringue préremplie SC IM. VIDAL. March 19, 2026. Accessed April 26, 2026. <https://www.vidal.fr/medicaments/enantone-lp-11-25-mg-mcspher-sol-lp-p-us-parenter-seringue-preremplie-sc-im-187151.html>

84. Nafaréline : substance active à effet thérapeutique. VIDAL. Accessed April 26, 2026. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/nafareline-7021.html>
85. yselty-epar-medicine-overview\_fr.pdf. Accessed April 26, 2026. [https://www.ema.europa.eu/fr/documents/overview/yselty-epar-medicine-overview\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/fr/documents/overview/yselty-epar-medicine-overview_fr.pdf)
86. ryeqo-epar-medicine-overview\_fr.pdf. Accessed April 26, 2026. [https://www.ema.europa.eu/fr/documents/overview/ryeqo-epar-medicine-overview\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/fr/documents/overview/ryeqo-epar-medicine-overview_fr.pdf)
87. Létrozole : substance active à effet thérapeutique. VIDAL. Accessed April 27, 2026. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/letrozole-16954.html>
88. Anastrozole : substance active à effet thérapeutique. VIDAL. Accessed April 27, 2026. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/anastrozole-17467.html>
89. Danazol : substance active à effet thérapeutique. VIDAL. Accessed April 27, 2026. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/danazol-1175.html>
90. Legendre G, Delbos L, Hudon E, et al. Place des nouveaux traitements médicaux dans l'endométriose douloureuse, RPC Endométriose CNGOF-HAS. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. 2018;46(3):256-263. doi:10.1016/j.gofs.2018.02.009
91. Base de Données Publique des Médicaments Letrozole. Accessed April 23, 2026. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/60791099/extrait>
92. La contraception orale ou « pilule ». VIDAL. May 5, 2025. Accessed April 23, 2026. <https://www.vidal.fr/maladies/sexualite-contraception/contraception-feminine/contraception-comprimés-pilule.html>
93. Habib N, Centini G, Lazzeri L, et al. Bowel Endometriosis: Current Perspectives on Diagnosis and Treatment. *Int J Womens Health*. 2020;Volume 12:35-47. doi:10.2147/IJWH.S190326
94. Comment se déroule une coelioscopie ? Accessed April 27, 2026. <https://www.ameli.fr/assure/sante/examen/exploration/deroulement-coelioscopie>
95. Laparotomie. ELSAN. Accessed April 27, 2026. <https://www.elsan.care/fr/pathologie-et-traitement/maladie-digestive/laparotomie-definition-causes-traitement>
96. Prise en charge de l'endométriose -Traitement chirurgical et fertilité - Fiche de synthèse.pdf. Accessed April 27, 2026. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-01/prise\\_en\\_charge\\_de\\_lendometriose\\_-\\_traitement\\_chirurgical\\_et\\_fertilite\\_-\\_fiche\\_de\\_synthese.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-01/prise_en_charge_de_lendometriose_-_traitement_chirurgical_et_fertilite_-_fiche_de_synthese.pdf)
97. Skorupskaitė K, Bhandari HM. Endometriosis and fertility. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2024;34(12):319-325. doi:10.1016/j.ogrm.2024.08.006
98. Techniques d'AMP : insémination artificielle, FIV, accueil d'embryon. Accessed May 8, 2026. <https://www.ameli.fr/assure/sante/devenir-parent/concevoir-un-enfant/procreation-medicalement-assistee-pma-amp/techniques-procreation-medicalement-assistee-pma>

99. Endométriose et mélatonine : Quel lien et quels bienfaits ? SFB Laboratoires. October 13, 2025. Accessed May 1, 2026. <https://www.sfb.fr/blogs/melatonine/endometrioise-et-melatonine>
100. Wattier JM. Antalgiques et alternatives thérapeutiques non médicamenteuses pluridisciplinaires, RPC Endométriose CNGOF-HAS. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. 2018;46(3):248-255. doi:10.1016/j.gofs.2018.02.002
101. Esmaeilzadeh S. The effects of melatonin on endometriosis-associated pain and regression of endometrioma; a triple blind randomized controlled trial. Published online 2026.
102. La neurostimulation transcutanée - Fondation Endométriose. October 6, 2025. Accessed May 1, 2026. <https://www.fondation-endometrioise.org/endometrioise/neurostimulation-transcutanee-tens/>
103. Mazur-Bialy A, Tim S, Pępek A, Skotniczna K, Naprawa G. Holistic Approaches in Endometriosis - as an Effective Method of Supporting Traditional Treatment: A Systematic Search and Narrative Review. *Reprod Sci*. 2024;31(11):3257-3274. doi:10.1007/s43032-024-01660-2
104. Endométriose : L'alimentation est une alliée précieuse ! • Fondation pour la Recherche sur l'Endométriose. February 25, 2026. Accessed May 4, 2026. <https://www.fondation-endometrioise.org/endometrioise-alimentation/>
105. Aliments anti-inflammatoire endometrioise. <https://www.gynecologie-amp-chubordeaux.fr/wp-content/uploads/2024/06/Aliments-anti-inflammatoire-endometrioise.pdf>
106. Livret ETP Endométriose et alimentation. [https://chor.re/media/uploads/2025/02/22/2024\\_08\\_02-livret-etp-endometrioise-et-alimentation-v2.pdf](https://chor.re/media/uploads/2025/02/22/2024_08_02-livret-etp-endometrioise-et-alimentation-v2.pdf)
107. Liu E, Wang Q, Bai Y, Zhang X, Wang J. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid on endometriosis. *Clinics*. 2025;80:100654. doi:10.1016/j.clinsp.2025.100654
108. Les acides gras oméga 3 | Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Accessed May 4, 2026. <https://www.anses.fr/fr/content/les-acides-gras-omega-3>
109. Giugliano E, Cagnazzo E, Soave I, Lo Monte G, Wenger JM, Marci R. The adjuvant use of N-palmitoylethanolamine and transpolydatin in the treatment of endometriotic pain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;168(2):209-213. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.01.009
110. Bouger pour mieux vivre avec l'endométriose : L'importance de l'activité physique. [sports.gouv.fr](https://www.sports.gouv.fr). Accessed May 4, 2026. <https://www.sports.gouv.fr/bouger-pour-mieux-vivre-avec-l-endometrioise-l-importance-de-l-activite-physique-3242>
111. Freyrier M, Baude C, Barmaki M, Plantevin F, Arcagni P. Prise en charge de la douleur chez les patientes atteintes d'endométriose : proposition d'une stratégie thérapeutique. *Douleurs Éval - Diagn - Trait*. 2023;24(3):147-155. doi:10.1016/j.douler.2023.02.002

112. Qu'est-ce que l'hypnose clinique à Genève aux HUG - HUG. Accessed May 4, 2026. <https://www.hug.ch/programme-hypnose-hug/qu-est-ce-que-hypnose-clinique>
113. Vallée A, Lecarpentier Y. Curcumin and Endometriosis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(7):2440. doi:10.3390/ijms21072440
114. Jiang T, Chen Y, Gu X, et al. Review of the Potential Therapeutic Effects and Molecular Mechanisms of Resveratrol on Endometriosis. *Int J Womens Health.* 2023;15:741-763. doi:10.2147/IJWH.S404660
115. Bakhtshirin F, Abedi S, YusefiZoj P, Razmjooee D. The effect of aromatherapy massage with lavender oil on severity of primary dysmenorrhea in Arsanjan students. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2015;20(1):156-160.
116. Bharati D, Nirhali S, Gholap A, Morankar P, Mohite P. From nature to nurture: A comprehensive review on the role of essential oils in menstrual health. *Pharmacol Res - Nat Prod.* 2026;10:100563. doi:10.1016/j.prenap.2026.100563

**ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT**

Je, soussigné (e) PAULIN Fleur

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

**Signature :**



**SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN**

N° Étudiant : 21902025

N° Thèse : 62

Nom et Prénom : PAULIN Fleur

Sujet : Diagnostic et prise en charge de l'endométriose (2024)

.....

Tours, le : 28/08/26

Le(s) Directeur(s) de Thèse :  
Nom(s) et signature(s)



Vu et Transmis :  
Le Doyen

Le directeur de la Faculté  
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| NOM, PRÉNOM de l'étudiant : <b>PAULIN FLEUR</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | N° <b>62</b> |
| <b>TITRE DE LA THÈSE : Diagnostic et prise en charge de l'endométriose</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |              |
| <p align="center"><b>RÉSUMÉ DE LA THÈSE :</b></p> <p>L'endométriose est une pathologie gynécologique chronique touchant les femmes.</p> <p>Elle se caractérise par la présence de tissu endométrial en dehors de la cavité utérine. Ces lésions, localisées notamment au niveau des ovaires, du péritoine ou des intestins, sont à l'origine d'inflammations, de douleurs et, dans certains cas, d'adhérences.</p> <p>Cette pathologie encore sous-diagnostiquée, présente un délai moyen de diagnostic compris entre 7 et 10 ans. Toutefois, la recherche progresse et de nouvelles techniques diagnostiques émergent, comme le test salivaire non invasif, actuellement en cours d'évaluation.</p> <p>Les manifestations cliniques sont variables d'une patiente à l'autre. Les symptômes les plus fréquemment retrouvés sont les dysménorrhées, les douleurs pelviennes chroniques, les dyspareunies et les dyschésies. Cette maladie invalidante impacte les activités quotidiennes et la fertilité.</p> <p>À ce jour, il n'existe pas de traitement curatif définitif. La prise en charge repose principalement sur des traitements hormonaux, chirurgicaux et symptomatiques visant à soulager les douleurs et limiter la progression des lésions endométriales. Les alternatives non médicamenteuses peuvent être proposées en complément, bien que leur efficacité reste encore insuffisamment démontrée.</p> <p>L'endométriose constitue un enjeu majeur de santé publique, tant sur le plan sociétal qu'économique, encore trop peu considérée.</p> |              |
| <b>MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY :</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |              |
| <b>Endométriose, Diagnostic, Traitement, Hormone, Recherche</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |              |
| <p align="center"><b>JURY :</b></p> <p><b>PRÉSIDENT : Mme Enguehard-Gueiffier Cécile, Professeur d'université, Faculté de pharmacie Philippe-Maupas (Tours)</b></p> <p><b>MEMBRES :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Mr ROUDIERE Pierre, Pharmacien titulaire d'officine (Saint-Paterne Racan)</b></li> <li>- <b>Mme BERTIN Delphine, Ex-pharmacienne officinale en reconversion professionnelle (Pontlevoy)</b></li> <li>- <b>Mme Boudesocque-Delaye Leslie, Professeur d'université, Faculté de pharmacie Philippe-Maupas (Tours)</b></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |              |
| <b>DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 13 juillet 2026 à l'Université de Tours, UFR Pharmacie</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |              |