HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

Prise en charge de l'endométriose

Méthode Recommandations pour la pratique clinique

ARGUMENTAIRE SCIENTIFIQUE

Décembre 2017

Ce document n'est pas le texte des recommandations.

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.

Les RBP sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un temps donné, décrites dans l'argumentaire scientifique. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans sa prise en charge du patient, qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations et des préférences des patients.

Cette recommandation de bonne pratique a été élaborée selon la méthode résumée en annexes 1 et 2. Elle est précisément décrite dans le guide méthodologique de la HAS disponible sur son site : Élaboration de recommandations de bonne pratique – Méthode Recommandations pour la pratique clinique.

Tableau 1. Grade des recommandations

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

Les recommandations et leur synthèse sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
Service Communication – Information
5, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été adopté par le Collège de la Haute Autorité de Santé en décembre 2017.
© Haute Autorité de Santé – 2017

Table des matières

Abréviations et acronymes 5

1. Définition, description, formes anatomo-cliniques, pathogenèse et histoire naturelle de l'endométriose 6

2. Signes spécifiques cliniques évocateurs de l'endométriose (hors adénomyose) et questionnaires de symptômes, de douleur et qualité de vie 27

3. Performances et critères de qualité de l'IRM, du colo-scanner, de l'entéro-IRM/CT pour le diagnostic d'endométriose pelvienne 45

4. Performance et critères qualités de l'échographie pelvienne dans le diagnostic de l'endométriose (incluant l'écho-endoscopie rectale) 61

5. Performance des endoscopies diagnostiques (coloscopie, fertiloscopie, hystéroscopie, cystoscopie, cœlioscopie) en cas d'endométriose 89

6. Stratégies diagnostiques dans l'endométriose 104

7. Attentes des femmes atteintes d'endométriose : Quelle information apporter ? 113

8. Groupe épidémiologie-diagnostic 130

9. Traitement médical de l'endométriose : prise en charge de la douleur et de l'évolution des lésions par traitement hormonal. 139

10. Antalgiques et alternatives thérapeutiques non médicamenteuses pluridisciplinaires. 172

11. Place des nouveaux traitements médicaux 186

12. Traitement médical de l'endométriose douloureuse chez l'adolescente..... 200

13. Traitement médical pour la prise en charge de l'endométriose douloureuse (hors infertilité) : Synthèse 204

14. Endométriose minime à modérée : Résultats du traitement chirurgical sur la douleur et l'infertilité et modalités techniques. Quelles stratégies thérapeutiques ? 212

15. Traitement chirurgical des endométriomes. Modalités et résultats en termes de douleur, fertilité et récidive des techniques chirurgicales et de leurs alternatives 221

16. Prise en charge chirurgicale de l'endométriose profonde avec atteinte digestive 243

17. Moyens de prévention des complications anastomotiques digestives dans la chirurgie de l'endométriose profonde..... 253

18. Localisations urinaires de l'endométriose. Résultats et modalités techniques de la prise en charge chirurgicale 262

19. Prévention des séquelles fonctionnelles urinaires et digestives, « *nerve sparing* » : résultats et modalités techniques 277

20. Intérêt de l'hystérectomie avec ou sans annexectomie bilatérale dans le traitement chirurgical de l'endométriose 286

21. Endometriose extra-génitale : Atteinte pariétales, thoraciques, diaphragmatiques et nerveuses. 293

22. Stratégies et prise en charge chirurgicale de l'endométriose 306

23. Prise en charge de l'infertilité en première intention hors FIV 311

24. Prise en charge en FIV en cas d'endométriose 322

25. Endométriome et prise en charge en FIV 341

26. Endométriose profonde et infertilité 356

27. Endométriose et préservation de la fertilité 376

28. Stratégies de prise en charge de l'infertilité en Assistance médicale à la procréation dans un contexte d'endométriose 383

29. Validation 387

29.1 Avis de la commission 387

29.2 Adoption par le Collège de la HAS ..... **Erreur ! Signet non défini.**

Annexe 1. Méthode de travail 388
Annexe 2. Recherche documentaire 391
Annexe 3. Glossaire 392

Participants 393
Remerciements 396
Fiche descriptive 397

Abréviations et acronymes

Add-back therapy	Hormonothérapie œstroprogestative de substitution
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMP	Assistance médicale à la procréation
Colo-CT	Colo-scanner
COP	Contraception œstroprogestative
CRV	Cloison recto-vaginale
DMO	Densité minérale osseuse
DMPA	Acétate de médroxyprogestérone
EE	Éthinylestradiol
EER	Écho-endoscopie rectale
EEV	Échographie endovaginale
EP	Endométriose sous-péritonéale profonde
COC	Contraception orale combinée (œstroprogestative)
EVA	Échelle visuelle analogique
EVS	Échelle verbale simple
EN	Échelle numérique
FIV	Fécondation *in vitro*
GnRHa	Agonistes de la GnRH
IC 95 %	Intervalle de confiance à 95 %
ICSI	*Intracytoplasmic sperm injection*
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LNG	Lévonorgestrel
LUS	Ligaments utérosacrés
NP	Niveau de preuve
OR	*Odd ratio*
RSG	Rectosonographie
RV+ ou RV-	Rapport de vraisemblance positif ou négatif
Se.	Sensibilité
SERM	*Selective estrogen receptor modulator*
SIU	Système intra-utérin
SOGC	Société des obstétriciens et gynécologues du Canada
Sp.	Spécificité
SPRM	*Selective progesterone receptor modulator*
THM	Traitement hormonal de la ménopause
TU	Torus utérin
TV	Toucher vaginal
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive

1. Définition, description, formes anatomo-cliniques, pathogenèse et histoire naturelle de l'endométriose

RPC CNGOF-HAS 2017.

Definition, description, clinicopathological features, pathogenesis and natural history of endometriosis

Résumé

Les définitions de l'endométriose et de l'adénomyose sont histologiques. La fréquence de l'endométriose ne peut être estimée précisément en population générale. L'endométriose n'est pas systématiquement pathologique ; elle est considérée comme une maladie lorsqu'elle provoque des douleurs et/ou une infertilité. L'endométriose est une maladie hétérogène dont on distingue trois formes, souvent associées entre elles : l'endométriose superficielle (péritonéale), l'endométriome ovarien et l'endométriose pelvienne profonde (sous-péritonéale). L'endométriose profonde est fréquemment multifocale et touche principalement les structures suivantes : ligaments utérosacrés, cul-de-sac vaginal postérieur, vessie, uretères et tube digestif (rectum, jonction rectosigmoïdienne, appendice) (NP2).

Le rôle du reflux menstruel dans la physiopathologie de l'endométriose est majeur et permet d'expliquer la répartition asymétrique des lésions, qui prédominent dans le compartiment postérieur du pelvis et à gauche (NP3). Tous les facteurs favorisant le reflux menstruel augmentent le risque d'endométriose (ménarche précoce, cycles courts, hyperménorrhée, ménorragie, etc.) (NP2). L'inflammation et la synthèse d'hormones stéroïdiennes sont les mécanismes principaux favorisant l'implantation et la croissance des lésions. La douleur associée à l'endométriose peut être expliquée par la nociception, l'hyperalgie et la sensibilisation centrale, associées à des degrés divers chez une même patiente. La typologie des douleurs (dysménorrhée, dyspareunie profonde, signes fonctionnels digestifs ou urinaires) est corrélée à la localisation des lésions (NP2). L'infertilité associée à l'endométriose peut être expliquée par plusieurs mécanismes non exclusifs : un facteur pelvien, lié à l'inflammation, perturbant la fécondation ; un facteur ovarien, lié à la qualité et/ou la quantité ovocytaire ; un facteur utérin perturbant l'implantation. Le facteur pelvien peut être corrigé par l'exérèse chirurgicale des lésions d'endométriose qui améliore les chances de conception naturelle (NP2). Le facteur utérin peut être corrigé par un traitement bloquant l'ovulation qui améliore les chances de grossesse par fécondation *in vitro* (NP2). L'impact de la chirurgie de l'endométriome sur la réserve ovarienne (NP2) doit être pris en considération dans l'indication chirurgicale.

L'endométriose est une maladie multifactorielle, résultant de l'action combinée de facteurs génétiques et environnementaux. Le risque de développer une endométriose pour les apparentées au premier degré est cinq fois plus élevé que dans la population générale (NP2). L'identification des variants génétiques impliqués dans la maladie est en cours et n'a pour l'instant pas d'implication pour la pratique clinique. Le rôle des facteurs environnementaux, en particulier des perturbateurs endocriniens, est plausible, mais non démontré.

Les données de la littérature ne sont pas en faveur d'une progression de l'endométriose au fil du temps, que ce soit en termes de volume ou de nombre des lésions (NP3). Le risque d'occlusion digestive aiguë ou de perte fonctionnelle d'un rein chez les patientes suivies pour endométriose semble exceptionnel. Ces complications ont été révélatrices de la maladie dans la grande majorité des cas rapportés. La fécondation *in vitro* n'augmente pas l'intensité des douleurs liées à l'endométriose (NP2). Il y a peu de données sur l'influence de la grossesse sur les lésions d'endométriose, en dehors d'une décidualisation des lésions pouvant leur donner un aspect

suspect à l'imagerie. L'impact de l'endométriose sur le déroulement de la grossesse est actuellement débattu.

Il existe une association épidémiologique entre l'endométriose et certains sous-types rares de cancer de l'ovaire (carcinomes endométrioïde et à cellules claires) (NP2). Cependant, le risque relatif est très modeste (estimé autour de 1,3) (NP2), et le lien de causalité entre endométriose et cancer de l'ovaire n'est pas démontré. Au regard de la faible incidence des cancers de l'ovaire associés à l'endométriose, il n'y a pas d'argument pour proposer une stratégie de dépistage ou des mesures de réduction du risque chez les patientes endométriosiques.

Abstract

Endometriosis and adenomyosis are histologically defined. The frequency of endometriosis cannot be precisely estimated in the general population. Endometriosis is considered a disease when it causes pain and/or infertility. Endometriosis is a heterogeneous disease with three well-recognized subtypes, that are often associated with each other: superficial endometriosis (SUP), ovarian endometrioma (OMA), and deep infiltrating endometriosis (DIE). DIE is frequently multifocal and mainly affects the following structures: the uterosacral ligaments, the posterior vaginal cul-de-sac, the bladder, the ureters, and the digestive tract (rectum, recto-sigmoid junction, appendix).

The role of menstrual reflux in the pathophysiology of endometriosis is major and explains the asymmetric distribution of lesions, which predominate in the posterior compartment of the pelvis and on the left (NP3). All factors favoring menstrual reflux increase the risk of endometriosis (early menarche, short cycles, AUB, etc.). Inflammation and biosteroid hormones synthesis are the main mechanisms favoring the implantation and the growth of lesions. The pain associated with endometriosis can be explained by nociception, hyperalgia, and central sensitization, associated to varying degrees in a single patient. The typology of pain (dysmenorrhea, deep dyspareunia, digestive or urinary symptoms) is correlated with the location of the lesions. Infertility associated with endometriosis can be explained by several non-exclusive mechanisms: a pelvic factor (inflammation), disrupting natural fertilization; an ovarian factor, related to oocyte quality and/or quantity; a uterine factor disrupting implantation. The pelvic factor can be fixed by surgical excision of endometriosis lesions that improves the chances of natural conception (NP2). The uterine factor can be corrected by an ovulation-blocking treatment that improves the chances of pregnancy by in vitro fertilization (NP2). The impact of endometrioma surgery on the ovarian reserve (NP2) should be considered when surgery is scheduled.

Endometriosis is a multifactorial disease, resulting from the combined action of genetic and environmental factors. The risk of developing endometriosis for first-degree relatives is five times higher than in the general population (NP2). The identification of the genetic variants involved in the disease is ongoing and for the moment has no implication for clinical practice. The role of environmental factors, particularly endocrine disrupters, is plausible but not demonstrated.

Literature analysis does not support the progression of endometriosis over time, either in terms of the volume or the number of the lesions (NP3). The risk of acute digestive occlusion or functional loss of a kidney in patients followed for endometriosis seems exceptional. These complications were revealing the disease in the majority of cases. IVF does not increase the intensity of pain associated with endometriosis (NP2). There is little data on the influence of pregnancy on the lesions, except the possibility of a decidualization of the lesions that may give them a suspicious aspect on imaging. The impact of endometriosis on the course of pregnancy is currently being debated.

There is an epidemiological association between endometriosis and subtypes of ovarian cancer (endometrioid and clear cell carcinomas) (NP2). However, relative risk is moderate (estimated around 1.3) (NP2) and the causal relationship between endometriosis and ovarian cancer is not demonstrated so far. In view of the low incidence of ovarian cancer associated with endometriosis, there is no argument to propose screening or risk reducing strategies in endometriosis.

Recherche documentaire

Il s'agit d'une revue systématique de la littérature avec une sélection préférentielle des articles avec le meilleur niveau de preuve, les plus récents, et préférentiellement les essais contrôlés randomisés, les revues systématiques, les méta-analyses et les recommandations internationales.

L'information a été collectée par recherche sur *Medline* avec référencement des articles les plus pertinents. Les termes utilisés pour la recherche ont été les suivants : « *endometriosis* », « *etiology* », « *pathogenesis* », « *infertility* », « *pain* », « *progression* », « *ovarian cancer* ». La recherche a été limitée aux articles publiés dans des revues anglophones avec comité de lecture, sans limitation de temps.

Définitions

L'endométriose est définie par la présence de glandes et/ou de stroma endométrial en dehors de l'utérus. C'est une définition purement histologique qui ne présage pas de son caractère pathologique ou symptomatique. La présence de lésions d'endométriose n'est pas systématiquement responsable de symptômes cliniques. Il existe un consensus pour parler d'endométriose maladie lorsqu'il s'y associe des douleurs et/ou une infertilité (1). Certains auteurs considèrent que les formes limitées d'endométriose péritonéale superficielle peuvent être physiologiques ou transitoires (2–4).

L'adénomyose est également définie par l'histologie : il s'agit de la présence de glandes et/ou de stroma endométrial dans le myomètre avec inflammation et hypertrophie myométriale réactionnelles (5). Comme pour l'endométriose, la présence d'une adénomyose n'est pas systématiquement à l'origine de symptômes. L'adénomyose et l'endométriose sont souvent associées (6–8) (NP2), suggérant une origine qui pourrait être commune.

La prévalence et l'incidence de l'endométriose sont difficiles à évaluer de façon précise, car leur estimation est faussée par la nécessité d'un diagnostic chirurgical de la maladie. Jusqu'à présent, cette estimation a été faite au sein de populations de femmes hospitalisées et non dans la population générale. La prévalence de l'endométriose chez les patientes présentant des algies pelviennes chroniques varie de 2 à 74 % dans 11 études (9). Ces études sont très hétérogènes, et la prévalence exacte de l'endométriose chez les patientes ayant des algies pelviennes aiguës serait supérieure à 33 % (9) (NP2). Une incidence annuelle autour de 0,1 % a été rapportée parmi les femmes âgées de 15 à 49 ans (10) (NP3). La maladie semble plus fréquente chez les adolescentes souffrant de douleurs pelviennes chroniques : une revue systématique portant sur 15 études rapporte la présence de lésions d'endométriose chez 75 % des patientes avec des algies pelviennes chroniques résistantes aux antalgiques usuels, et chez 70 % des adolescentes avec des dysménorrhées, mais les auteurs concluent qu'une surestimation de la prévalence et de la sévérité de la maladie pouvait être suspectée au vu de la qualité des études retenues (11) (NP2). L'endométriose a un impact substantiel sur la qualité de vie, et les coûts directs et indirects engendrés par sa prise en charge sont importants, de l'ordre de plusieurs milliers voire dizaines de milliers d'euros par an et par patiente (12,13).

La prévalence et l'incidence de l'adénomyose dans la population générale sont inconnues, en raison de la nécessité de réaliser une hystérectomie pour avoir un diagnostic de certitude. Sur la base d'un diagnostic radiologique (par échographie ou IRM pelviennes), l'adénomyose, réputée fréquente chez les multipares autour de la quarantaine, pourrait en fait être rencontrée chez près d'un tiers de femmes de moins de 30 ans (8) (NP4).

Au total :
Les définitions de l'endométriose et de l'adénomyose sont histologiques. La fréquence de l'endométriose ne peut pas être estimée précisément en population générale. L'endométriose n'est pas systématiquement pathologique. On parle d'endométriose maladie lorsqu'elle provoque des douleurs et/ou une infertilité.

Formes anatomo-cliniques

Les lésions d'endométriose prédominent dans la cavité pelvienne, mais pas exclusivement. Elles peuvent également se trouver dans la cavité abdominale, au niveau du diaphragme et dans la plèvre. Les formes intra-parenchymateuses (foie, poumon, cerveau, etc.) sont exceptionnelles.

On distingue classiquement trois formes anatomo-cliniques d'endométriose pelvienne :

- L'endométriose péritonéale superficielle (ou péritonéale) désigne la présence d'implants d'endomètre ectopiques localisés à la surface du péritoine ;
- L'endométriome ovarien est un kyste de l'ovaire endométriosique, caractérisé par son contenu liquidien couleur chocolat ;

- L'endométriose pelvienne profonde (ou sous-péritonéale) correspond aux lésions qui s'infiltrent en profondeur à plus de 5 mm sous la surface du péritoine (14). Cette définition étant peu reproductible et difficile à appliquer pour les anatomopathologistes, il a été proposé de parler d'endométriose profonde uniquement lorsque les lésions touchent la musculeuse des organes abdomino-pelviens, tels que le vagin, la vessie, l'uretère ou le tube digestif (15).

L'endométriose profonde peut toucher typiquement les ligaments utérosacrés (50 % des cas), le cul-de-sac vaginal postérieur (15 %), l'intestin (20-25 %), représenté majoritairement par la face antérieure du rectum et la jonction rectosigmoïdienne, la vessie (10 %), les uretères (3 %) et, au-delà de la cavité pelvienne, le sigmoïde, le côlon droit, l'appendice et l'iléon terminal pour les localisations les plus fréquentes (15–19) (NP2). L'endométriose de la cloison recto-vaginale est un terme anatomiquement incorrect et ne devrait plus être utilisé car les lésions d'endométriose touchent en fait le septum rétro-cervical et non la cloison recto-vaginale *stricto sensu*, qui est située plus bas (20). Les lésions d'endométriose profonde sont souvent associées entre elles et multifocales (17) (NP2). Par exemple, une lésion digestive n'est isolée, sans autre localisation profonde, que dans 10 % des cas (18). L'endométriome ovarien, même s'il peut être isolé (dans 1 % des cas (21) (NP4)), est considéré comme un marqueur de la sévérité de l'endométriose profonde lorsqu'il est volumineux et/ou bilatéral : les lésions profondes sont ainsi plus nombreuses et impliquent plus fréquemment les uretères et/ou le tube digestif (22,23) (NP3).

Il existe une controverse sur l'origine, commune ou distincte, de ces trois types d'endométriose (24–27). L'endométriome ovarien a des caractéristiques anatomiques qui lui sont propres et qui sont différentes des autres kystes de l'ovaire. Il peut être considéré comme un « pseudo-kyste », dans la mesure où son origine semble extra-ovarienne. En effet, l'endométriome ovarien semble se former autour d'une lésion péritonéale hémorragique sur laquelle l'ovaire vient secondairement adhérer et autour de laquelle le parenchyme ovarien se dédouble (28). L'ovulation semble également cruciale pour le développement des endométriomes ovariens, notamment par l'intermédiaire de corps jaunes hémorragiques qui pourraient évoluer plus fréquemment vers un endométriome ovarien (29,30). Ces données expliquent pourquoi l'exérèse chirurgicale des endométriomes ovariens peut avoir pour conséquence d'emporter une partie du cortex ovarien et donc des follicules, faisant courir le risque d'altération de la réserve ovarienne (31).

Il n'existe pas de classification anatomique ou anatomopathologique consensuelle de l'adénomyose, même s'il semble exister des formes diffuses, caractérisées par la présence de nombreux foyers de glandes et/ou stroma endométrial dispersés dans l'ensemble du myomètre, et des formes focales, caractérisées par des agrégats d'endomètre circonscrits dans des zones précises du myomètre (32). Kishi *et coll.* ont proposé en 2012 une classification en quatre sous-types, à partir de critères IRM (33). L'adénomyose de type I correspond à une atteinte du myomètre interne (appelée zone jonctionnelle en IRM) ; le sous-type II correspond à une atteinte du myomètre externe ; le sous-type III correspond à une forme focalisée intra-murale ; et enfin le sous-type IV correspond à une association des trois autres types d'adénomyose (33). La corrélation entre ces différentes formes d'adénomyose et la présence de symptômes, à type de douleurs ou de saignements anormaux, n'est pas établie.

Au total :

L'endométriose est une maladie hétérogène. On distingue classiquement trois formes, souvent associées entre elles : l'endométriose superficielle (ou péritonéale), l'endométriome ovarien et l'endométriose pelvienne profonde (ou sous-péritonéale). Les lésions d'endométriose pelvienne profonde sont fréquemment multifocales et touchent principalement les structures suivantes : ligaments utérosacrés, cul-de-sac vaginal postérieur, vessie, uretères et tube digestif (rectum, jonction rectosigmoïdienne, appendice) (NP2).

Pathogenèse de l'endométriose

Rôle du reflux menstruel, inflammation et biosynthèse stéroïdienne

L'hypothèse physiopathologique la plus solide est fondée sur la théorie de la régurgitation menstruelle (34). Cette théorie envisage que des fragments d'endomètre viables puissent être régurgités, au moment des règles, au travers des trompes de Fallope, puis être déversés dans la cavité péritonéale, où ils vont s'implanter, se développer et parfois envahir les structures pelviennes, comme dans le cas de l'endométriose profonde. Les lésions semblent se distribuer selon le principe de la gravité, chez une femme assise ou debout, expliquant la fréquence des localisations préférentielles autour du cul-de-sac de Douglas (cul-de-sac vaginal postérieur, ligaments utérosacrés, face antérieure du rectum), qui est le point le plus déclive de la cavité abdomino-pelvienne (16). Plus de 90 % des lésions profondes se trouvent ainsi dans le compartiment postérieur du pelvis, contre seulement 10 % dans le compartiment antérieur du pelvis (vessie) (16) (NP3). La répartition anatomique des lésions dans le pelvis est également asymétrique, prédominante à gauche, du fait des différences anatomiques facilitant l'implantation d'un seul côté. On observe ainsi plus fréquemment des lésions au niveau de l'ovaire gauche, du sigmoïde, de l'uretère gauche ou encore du ligament utérosacré gauche (dans près de 70 % des cas) (16) (NP3). Au niveau de l'abdomen et du thorax, la prédominance est en revanche du côté droit, en raison du flux horaire du liquide péritonéal et de particularités anatomiques, comme le ligament falciforme du foie qui barre l'accès à l'épigastre et à l'hypochondre gauche (26). Au niveau pleural, il existe également une préférence pour le côté droit (près de 95 % des cas) (35) (NP3). La présence d'endomètre au niveau de la plèvre s'expliquerait par l'action conjointe du reflux menstruel et du flux péritonéal, qui permettraient d'acheminer les fragments d'endomètre au niveau de la coupole diaphragmatique où ils subiraient un passage trans-diaphragmatique au sein d'un diaphragme poreux idiopathique ou secondairement poreux (36).

L'implication de la théorie de la régurgitation dans le développement des lésions d'endométriose est également renforcée par le fait que tous les facteurs qui augmentent le reflux menstruel, dans son amplitude ou sa fréquence, sont aussi des facteurs de risque d'endométriose, à savoir : une ménarche précoce, des règles prolongées et abondantes, des cycles menstruels courts (37) (NP2). De nos jours, dans les pays développés, il existe une baisse de l'âge des premières règles, une baisse du nombre de grossesses par femme, une baisse de l'allaitement, associées à un âge de plus en plus tardif à la première grossesse. Ces éléments ont pour conséquence d'augmenter le nombre des menstruations et des ovulations au cours de la vie d'une femme (38). Ainsi, le risque de développer une maladie directement causée par les règles, telle que l'endométriose, serait beaucoup plus élevé à notre époque (38). Cela reste cependant une hypothèse, un biais d'observation (progrès de la cœlioscopie et de l'imagerie) pouvant également expliquer le fait que l'endométriose semble plus fréquemment diagnostiquée.

D'autres théories physiopathologiques ont été proposées, comme la théorie de la métaplasie müllérienne, la théorie des emboles lymphatiques et vasculaires, ou encore celles reposant sur le rôle des cellules souches endométriales ou de progéniteurs issus de la moelle osseuse (39–42). Cependant, aucune de ces théories ne permet d'expliquer la répartition anatomique des lésions. Elles ne sont donc pas retenues pour expliquer la majorité des endométrioses, mais seulement pour rendre compte de certaines formes particulières, comme les localisations intra-parenchymateuses (cerveau, poumon, par exemple). Le reflux menstruel ne pouvant à lui seul expliquer la greffe endométriale et la survenue de la maladie, il est possible que plusieurs phénomènes interviennent conjointement dans la physiopathologie de l'endométriose, tels que l'inflammation, une altération de l'immunité ou bien des facteurs génétiques (1).

L'implantation et la croissance des fragments d'endomètre en dehors de la cavité utérine sont en effet favorisées par certaines caractéristiques moléculaires et cellulaires spécifiques de l'endomètre (1,43,44). Ces anomalies montrent schématiquement : (i) une biosynthèse des stéroïdes anormale, avec une expression altérée des récepteurs hormonaux (surexpression du

récepteur aux estrogènes, résistance à la progestérone, surexpression de l'aromatase, etc.), favorisant la croissance et la persistance des lésions ; (ii) un potentiel d'invasion et de néoangiogenèse plus marqué grâce à une surexpression des métalloprotéinases, du VEGF, etc. ; (iii) et enfin une réponse inflammatoire très importante caractérisée par la production d'IL-6, de TNF, de stress oxydatif, etc. (1,43,44).

Au total :

Le rôle du reflux menstruel dans la physiopathologie de l'endométriose est majeur. C'est la seule théorie permettant à ce jour d'expliquer la répartition asymétrique des lésions, qui prédominent dans le compartiment postérieur du pelvis et à sa partie gauche (NP3). Tous les facteurs favorisant le reflux menstruel augmentent le risque d'endométriose (ménarche précoce, cycles courts, hyperménorrhée, ménorragie, etc.) (NP2). Sur le plan moléculaire, l'inflammation et la biosynthèse des hormones stéroïdiennes sont les deux mécanismes principaux favorisant l'implantation et la croissance des lésions.

Corrélation entre endométriose et symptômes (douleur, infertilité)

Il n'y a pas de lien systématique et absolu entre l'endométriose, son étendue, son caractère profond ou superficiel et la symptomatologie clinique, que ce soit la douleur ou l'infertilité. En d'autres termes, il est tout à fait possible d'avoir une endométriose profonde avec atteinte viscérale (atteinte digestive, par exemple), d'être parfaitement asymptomatique sur le plan douloureux et d'avoir des enfants sans aucune difficulté. Il n'existe pas d'étude permettant d'estimer la proportion de femmes endométriosiques asymptomatiques. Un diagnostic histologique d'endométriose n'est donc pas toujours synonyme de maladie. En particulier, la relation causale entre les lésions péritonéales superficielles et l'infertilité a été remise en question dans une étude randomisée portant sur 101 patientes, qui ne retrouve pas de différence significative en termes de fertilité entre le groupe traité (ablation des lésions péritonéales) et le groupe non traité (45) (NP2). Il a été rapporté la présence de lésions d'endométriose péritonéale chez 16 % des femmes au premier trimestre de grossesse qui, à l'évidence, sont tombées spontanément enceintes malgré la maladie (46) (NP4). La prévalence de l'endométriose superficielle péritonéale, découverte lors d'une cœlioscopie réalisée pour ligature tubaire chez des multipares asymptomatiques, varie entre 3 et 44 % selon 12 études portant sur un total de 5 572 femmes (47) (NP2). De la même façon, le lien entre endométriome ovarien et infertilité est discuté (48,49) (NP3). Il a été rapporté des taux de grossesse spontanée jusqu'à 43 % chez les patientes porteuses d'un endométriome ovarien (48) (NP4).

Au total :

La corrélation entre l'endométriose et la présence de symptômes (douleur et/ou infertilité) n'est pas systématique et absolue, quel que soit le type d'endométriose (superficielle, ovarienne ou profonde).

Mécanismes de la douleur

Les mécanismes à l'origine des douleurs associées à l'endométriose sont multiples et complexes.

Certaines douleurs sont d'origine nociceptive, favorisées par l'inflammation, et peuvent provenir d'un stimulus lésionnel (l'infiltration par l'endométriose profonde, par exemple) ou fonctionnel (contraction utérine, par exemple). Il existe ainsi une corrélation significative entre la localisation des lésions d'endométriose et le type de douleur. Par exemple, une dyspareunie profonde peut traduire la présence de lésions d'endométriose profonde au niveau des ligaments utérosacrés, du cul-de-sac de Douglas, du cul-de-sac vaginal postérieur ou de la face antérieure du moyen rectum (50) (NP3). De même, la présence d'une dyschésie ou d'une dysurie avec recrudescence per-

menstruelle témoigne respectivement de localisations rectale ou vésicale (51) (NP2). La dysménorrhée, en revanche, semble plutôt corrélée à une production excessive de prostaglandines par les lésions d'endométriose, qui aboutit à une hypertonie du myomètre et à une ischémie secondaire (52). L'adénomyose associée à l'endométriose a également une part de responsabilité dans les douleurs. En effet, il a été montré que l'adénomyose pouvait être une cause de persistance des douleurs après exérèse chirurgicale complète de l'ensemble des lésions d'endométriose (53,54) (NP3).

Certaines patientes endométriosiques souffrent également d'une hyperalgie, c'est-à-dire d'une sensation douloureuse d'intensité anormalement élevée à la suite d'une stimulation variable. Il s'agit en fait d'une altération de la nociception, caractérisée par une sensation excessive de la douleur et caractéristique des douleurs neuropathiques. Ce phénomène est généralement provoqué par un stimulus inflammatoire (souvent en cause dans l'endométriose) ou une atteinte directe des nerfs périphériques (55). Chez les patientes atteintes d'endométriose profonde, il existe fréquemment une infiltration des fibres nerveuses sensitives par les cellules stromales endométriosiques, pouvant être à la fois responsable d'une hyperalgie et de douleurs nociceptives (56,57). Plusieurs médiateurs, tels que l'histamine, la tryptase, les prostaglandines, la sérotonine et le facteur de croissance neural (NGF pour *Nerve Growth Factor*), sont anormalement synthétisés et relargués par les macrophages activés, les mastocytes et les leucocytes dans les lésions d'endométriose, autour des nerfs et dans le liquide péritonéal (58,59). L'environnement pro-inflammatoire créé par les lésions d'endométriose peut aussi promouvoir l'activation de récepteurs nociceptifs, le développement des fibres nerveuses, une néoneurogenèse locale, aboutissant à une hyperalgie (52).

Enfin, la présence d'endométriose peut également être associée avec une perception accrue de la douleur, en raison d'une modulation anormale de l'influx nerveux douloureux au niveau du cortex cérébral, ce que l'on appelle la sensibilisation centrale (60–62). Il s'agit de mécanismes conduisant à la présence d'une hyperexcitabilité des neurones nocicepteurs médullaires et surtout responsables de douleurs chroniques.

Au total :

La douleur associée aux lésions d'endométriose peut être expliquée par plusieurs mécanismes pouvant coexister chez une même patiente : nociception, hyperalgie et sensibilisation centrale. La typologie des douleurs (dysménorrhée, dyspareunie profonde, signes fonctionnels digestifs ou urinaires) est corrélée à la localisation des lésions (NP2).

Mécanismes de l'infertilité

L'endométriose n'est pas systématiquement responsable d'une infertilité, cela a été bien montré notamment dans l'endométriose superficielle et l'endométriome ovarien (48,49).

Les causes de l'infertilité associée à l'endométriose sont multiples. Il peut exister un rôle évident pour les distorsions anatomiques et le processus adhérentiel associés aux lésions d'endométriose, impactant notamment les trompes. Cependant, l'infertilité est généralement considérée comme étant la conséquence d'une inflammation chronique (63). De façon schématique, il est possible de distinguer dans l'endométriose plusieurs mécanismes impactant la fertilité, en fonction de l'endroit où ils interviennent :

- Un facteur pelvien : l'inflammation altère les interactions entre le sperme et l'ovocyte (63). Cela va réduire les chances de grossesse in vivo. De fait, lorsqu'aucun autre facteur d'infertilité n'est associé à l'endométriose (les trompes sont perméables, le sperme est normal et la réserve ovarienne satisfaisante), l'exérèse chirurgicale des lésions d'endométriose peut augmenter les chances de conception naturelle en diminuant l'inflammation pelvienne (64) (NP2). Cela se vérifie pour tous les types d'endométriose (superficielle, ovarienne ou profonde) (64) (NP2). Le

taux de grossesse après traitement chirurgical est généralement rapporté entre 40 et 50 %, quel que soit le type d'endométriose (63) (NP2) ;

- Un facteur ovarien : il existe une altération de la fonction ovarienne dont l'expression principale est la difficulté à répondre aux stimulations ovariennes nécessaires si on a recours à une fécondation in vitro (63). Le fait de savoir s'il existe un problème de qualité ou de quantité ovocytaire dans l'endométriose fait encore débat (65–67). L'impact de la chirurgie de l'endométriome sur la réserve ovarienne est maintenant bien admis et doit être pris en considération dans l'indication chirurgicale (68–71) (NP2). Un essai randomisé multicentrique est en cours en France pour déterminer l'impact de la chirurgie de l'endométriose profonde avec atteinte digestive sur les chances de grossesse (essai ENDOFERT) (72).
- Un facteur utérin : les anomalies moléculaires de l'endomètre eutopique chez les femmes endométriosiques peuvent aboutir à l'altération de la capacité de nidation de l'œuf (altération de la réceptivité endométriale et défaut d'implantation) (73). L'adénomyose, souvent associée à l'endométriose, semble également être un facteur défavorable à l'obtention d'une grossesse (74) (NP3). Un traitement bloquant l'ovulation, que ce soit par la pilule œstroprogestative ou par les analogues de la GnRH, permet de corriger ces anomalies moléculaires au niveau de l'endomètre et ainsi d'améliorer les chances d'implantation (75,76) (NP2).

Au total :

L'infertilité associée à l'endométriose peut être expliquée par plusieurs mécanismes complémentaires et associés de façon variable chez une même patiente : un facteur pelvien, lié à l'inflammation et perturbant la fécondation ; un facteur ovarien, lié à la qualité et/ou à la quantité ovocytaire ; et enfin, un facteur utérin, perturbant l'implantation. Le facteur pelvien peut être corrigé par l'exérèse chirurgicale des lésions d'endométriose, améliorant les chances de grossesse naturelle (NP2). Le facteur utérin peut être corrigé par un traitement bloquant l'ovulation, améliorant les chances de grossesse par fécondation in vitro *(NP2). L'impact de la chirurgie de l'endométriome ovarien sur la réserve ovarienne (NP2) doit être pris en considération dans l'indication chirurgicale.*

Caractère génétique et rôle de l'environnement

L'endométriose est une maladie complexe, causée par l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux, comme d'autres maladies fréquentes telles que le diabète, les maladies cardiovasculaires ou encore les maladies auto-immunes (77).

Il existe, dans l'endométriose, une tendance à l'agrégation familiale, c'est-à-dire que les apparentées d'une femme atteinte ont un risque augmenté de développer la maladie par rapport à la population générale. Ce risque a été estimé à 5,2 pour une sœur et à 1,6 pour une cousine, dans la plus large des études publiées, portant sur l'ensemble de la population islandaise (78). La part de responsabilité des facteurs génétiques (appelée « héritabilité ») dans le développement de la maladie a été estimée à environ 50 % dans de larges études de jumeaux (79,80). L'identification de ces facteurs génétiques reste à ce jour encore très incomplète. Même si de nombreuses études évaluant l'association avec des gènes candidats choisis pour leur rôle potentiel dans la physiopathologie de la maladie ont été menées, leurs résultats n'ont généralement pas pu être répliqués ni confirmés (81,82). Cette situation est fréquemment observée dans le domaine des maladies génétiques complexes. Plusieurs facteurs peuvent l'expliquer : (i) la validité incertaine des hypothèses physiopathologiques testées, (ii) l'analyse limitée à quelques variants génétiques, (iii) l'hétérogénéité des groupes de patientes étudiées, mélangeant différentes formes de la maladie ou différents stades, et enfin (iv) la faiblesse des effectifs, insuffisants pour atteindre le seuil de significativité.

Une étape importante a été franchie au début des années 2000, grâce aux études de liaison pangénomiques, réalisées sans aucune hypothèse physiopathologique, et fondées sur l'analyse

de familles (83–85). L'objectif de ces études est de déterminer s'il existe des gènes majeurs de susceptibilité dans des familles de patientes atteintes d'endométriose. Deux régions chromosomiques ont été mises en évidence et pourraient contenir des gènes impliqués dans le développement de la maladie. Cependant, les LOD scores (moyen d'évaluer la liaison génétique) associés à ces deux régions restent en deçà de ceux observés dans les maladies monogéniques (la mucoviscidose, par exemple), ce qui suggère qu'il est peu probable qu'un seul gène majeur puisse être à lui seul responsable de l'endométriose familiale.

Une deuxième étape a été franchie dans les années 2010 avec l'avènement des études d'association pangénomiques (GWAS, *genomewide association study*). Ce type d'étude vise à identifier des variants génétiques fréquents (typiquement retrouvées dans plus de 1 à 5 % de la population) responsables de maladies complexes. À ce jour, cinq études GWAS ont été menées à partir de quatre larges collections biologiques indépendantes comportant entre 696 et 4 604 femmes d'origine japonaise et européenne (86–90). Les méta-analyses de quatre de ces GWAS, portant sur plus de 11 000 cas et plus de 30 000 témoins, ont montré une association significative avec neuf régions génomiques : rs7521902 près de WNT4; rs10859871 près de VEZT; rs12700667 en 7p15.2, rs1537377 près de CDKN2B-AS1, rs7739264 près de ID4, rs13394619 dans GREB1, rs1250248 dans FN1, rs4141819 en 2p14 et enfin rs6542095 dans IL1A (91–94). Au total, c'est une dizaine de régions de susceptibilité qui ont été identifiées, mais celles-ci expliquent à peine plus de 4 % de l'héritabilité. Ces résultats sont assez décevants, en comparaison de ceux obtenus pour le cancer du sein ou la maladie de Crohn. Il faut ici souligner que, dans les études GWAS menées dans l'endométriose, la définition de la maladie était très variable, s'appuyant parfois sur une confirmation histologique du diagnostic, et souvent sur la base de symptômes cliniques évocateurs. Les études GWAS ont tout de même apporté des éléments nouveaux de compréhension de la maladie. Elles ont montré que les effets génétiques étaient beaucoup plus importants pour les stades III/IV (de l'ordre de 31 %) que pour les stades I/II (environ 15 %) (93), suggérant peut-être une origine distincte pour ces deux sous-types. Ensuite, même s'il reste beaucoup de travail pour comprendre quelles voies métaboliques sont perturbées par les variants génétiques incriminés et par quels mécanismes, les régions identifiées sont impliquées dans la croissance cellulaire induite par les estrogènes (GREB1), l'adhésion, la migration et la différenciation cellulaires (VEZT, FN1) et l'inflammation (IL1A). La voie Wnt/ß-caténine, avec en particulier le gène WNT4, intervient dans le développement du tractus génital (95). L'une des régions les plus significatives (localisée en 7p15.2 comportant le polymorphisme rs12700667) est également associée à la répartition de la masse adipeuse dans l'organisme (rapport taille-hanches ajusté sur l'indice de masse corporelle) dans une étude GWAS indépendante de l'endométriose (96), suggérant des régions génétiques communes à ces deux caractères phénotypiques (92).

L'endométriose apparaît associée à un certain nombre de traits phénotypes, probablement attribuables à l'influence de l'environnement sur l'expression et la fonction des gènes contrôlant ces traits. Parmi ceux-ci, il faut citer : un indice de masse corporelle faible, un petit poids à la naissance et une peau claire, sensible au soleil et porteuse de nævus multiples et de taches de rousseur (97).

L'impact des facteurs environnementaux, notamment des perturbateurs endocriniens (par exemple, dioxine, PCB, phtalates, etc.), et la façon dont ils peuvent modifier le risque d'endométriose restent très controversés (98–101). À ce jour, il n'existe pas de preuve directe de leur responsabilité dans la survenue de l'endométriose (102).

Au total :

L'endométriose peut être considérée comme une maladie multifactorielle, résultant de l'action combinée de facteurs génétiques et environnementaux. Le risque de développer une endométriose pour les apparentées au premier degré est cinq fois plus élevé que dans la population générale (NP2). L'identification des variants génétiques impliqués dans la maladie reste très incomplète et n'a pour l'instant pas d'implication pour la pratique clinique. Le rôle des facteurs environnementaux, en particulier des perturbateurs endocriniens, est plausible mais non démontré.

Histoire naturelle et évolutivité de la maladie

Y a-t-il un risque de progression de la maladie ?

L'histoire naturelle de la maladie est difficile à préciser en raison des nombreuses interventions auxquelles elle est exposée : traitement hormonal, chirurgie, grossesse, stimulation ovarienne, etc. Ces interventions peuvent évidemment modifier l'évolution naturelle des lésions. Il n'existe aucune donnée solide dans la littérature médicale pour accréditer le caractère progressif de la maladie, recouvrant le risque d'augmentation en taille ou en volume des lésions et le risque de dissémination des lésions au cours du temps. La classification ASRM de la maladie, en quatre stades, sur le modèle des classifications de la FIGO utilisées pour les cancers gynécologiques, induit faussement l'idée d'une progression de la maladie. L'utilisation du terme « stade » suggère au grand public que si une patiente est actuellement porteuse d'une endométriose stade I ou II, elle pourrait évoluer vers les stades III ou IV quelques années plus tard. Aucune donnée scientifique n'accrédite ce risque d'évolution depuis une forme légère ou modérée vers une forme sévère. Au contraire, les seules données publiées accréditent l'idée d'une stabilité globale des lésions. Par exemple, dans une étude récente portant sur 500 patientes opérées par cœlioscopie, il n'existe aucune corrélation entre le stade de l'endométriose et l'âge des patientes (103) (NP3). Les auteurs concluent que le risque de découvrir une endométriose stade I/II ou III/IV est « similaire quel que soit l'âge de la patiente » et que les stades avancés ne sont pas « dépendants de l'âge » (103) (NP3). Fedele, en 2004, a publié une série de 88 patientes porteuses d'une endométriose profonde postérieure recto-vaginale asymptomatique et non traitée, suivies pendant 6 ans en moyenne (104). Seulement deux patientes ont développé des douleurs attribuables à une augmentation de taille des lésions et ont nécessité une chirurgie. Pour quatre autres patientes, les lésions ont augmenté de volume, mais elles sont restées asymptomatiques. Dans tous les cas, les lésions sont restées limitées à la cloison recto-vaginale, et aucune autre lésion à distance n'est apparue. Plus de 90 % des patientes sont restées asymptomatiques, avec des lésions parfaitement stables en volume et en nombre (104) (NP3). En ce qui concerne l'endométriose superficielle, sept études portant sur 140 patientes, reprises dans une méta-analyse récente, montrent que les lésions superficielles peuvent régresser en nombre, en étendue et en taille avec le temps dans plus de 70 % cas en moyenne (105) (NP2). Lorsque ces lésions superficielles sont asymptomatiques, il est peu probable qu'elles le deviennent avec le temps (106). En revanche, il n'y a pas de données sur l'histoire naturelle des endométriomes ovariens. Quelques données publiées sur un très petit nombre de patientes sont en faveur d'un risque de progression des lésions chez l'adolescente (107,108) (NP4).

L'autre argument laissant à penser que l'endométriose est une maladie stable dans le temps et non progressive, est biologique. Plusieurs études ont bien démontré que le devenir des lésions d'endométriose est l'évolution vers la fibrose (109–111), et non vers la prolifération cellulaire, à l'inverse de ce qui est observé dans les mécanismes de carcinogenèse (112).

Un certain nombre d'études de cas rapportent un risque d'occlusion digestive chez les patientes porteuses d'une endométriose profonde avec atteinte digestive. Il est difficile d'analyser les données de la littérature car : (i) très peu de cas ont été publiés (quelques dizaines, ce qui est très faible au regard de la prévalence de l'endométriose) ; (ii) dans ces études, la définition de l'occlusion digestive n'était pas univoque : occlusion intestinale aiguë, définie par un arrêt complet des matières et des gaz, ou subocclusion, dont les critères de définition sont également très variables (majoration des symptômes digestifs pendant les règles ou pourcentage de sténose à l'imagerie) ; (iii) la localisation de l'occlusion était également très variable (intestin grêle ou rectosigmoïde) ; (iv) la plupart des cas rapportés concernaient des patientes sous traitement hormonal ou en cours de stimulation ovarienne (113–115). Il est donc peu probable que l'occlusion digestive aiguë soit une complication fréquente de l'endométriose intestinale non traitée. Il faut également souligner que les occlusions rapportées étaient le plus souvent liées à une atteinte de

l'iléon terminal et révélatrices de la maladie (116). C'est également le cas pour l'endométriose thoracique, le plus souvent révélée par un pneumothorax spontané, qu'il soit cataménial ou non (117). De la même façon, la perte fonctionnelle d'un rein, secondaire à une endométriose urétérale, est généralement constatée au diagnostic et non en cours de suivi d'une endométriose connue (18,19).

La chirurgie pourrait être en soi un facteur de risque de progression de l'endométriose. Certaines études récentes montrent une augmentation du risque d'endométriose chez les patientes ayant des antécédents chirurgicaux d'endométriose (118), notamment d'endométriose profonde sévère (119). Sur des modèles murins, la chirurgie active les voies adrénergiques, produit un état de stress chronique, augmente l'angiogenèse et accélère la croissance des lésions endométriosiques (120,121). Ces données, si elles sont confirmées chez l'humain, pourraient avoir des conséquences sur la compréhension des récidives (122).

Au total :

Les données de la littérature, bien que faibles, ne sont pas en faveur d'une progression de l'endométriose au fil du temps, que ce soit en termes de volume ou de nombre des lésions (NP3). Le risque d'occlusion digestive aiguë ou de perte fonctionnelle d'un rein chez les patientes suivies pour endométriose semble exceptionnel. Ces complications ont été révélatrices de la maladie dans la grande majorité des cas rapportés.

Quel est l'impact de la fécondation *in vitro* (FIV) sur les lésions ?

Il s'agit ici d'examiner les risques associés à la FIV lorsque les lésions d'endométriose sont laissées en place. Plusieurs études concordantes ont montré que les traitements utilisés lors de la FIV ne faisaient pas courir le risque d'aggravation des symptômes, ni d'altération de la qualité de vie, ni même de progression en taille ou en nombre des lésions. Les premières études publiées sur le sujet (123,124) ont été récemment corroborées par une large étude comparative portant sur 264 patientes (125) (NP3). En fait, l'intensité des douleurs ressenties lors de la stimulation semble plutôt liée à la réponse ovarienne et au nombre d'ovocytes recueillis (126).

Les risques liés à la FIV dans un contexte d'endométriose ont été récemment précisés par une méta-analyse (127) et semblent très mesurés en comparaison avec la population générale, ne remettant pas en cause la réalisation des FIV chez les patientes endométriosiques et ne justifiant pas une prise en charge préventive, notamment chirurgicale (NP2).

Au total :

La fécondation in vitro *n'augmente pas le risque d'aggravation des symptômes liés aux lésions d'endométriose (NP2).*

Quel est l'impact de la grossesse sur les lésions ?

Il n'existe pas réellement de données sur l'influence que pourrait avoir la parité sur l'histoire naturelle de l'endométriose. Il semble cependant que l'intensité des dysménorrhées s'améliore significativement avec le temps chez les multipares, mais ce n'est pas spécifique des patientes endométriosiques (128) (NP4).

Il est généralement reconnu que la période de grossesse, qui est caractérisée par un climat progestatif dominant, est associée à une amélioration des symptômes douloureux liés à l'endométriose, mais aucune étude ne vient étayer ce qui est classiquement admis par tous. De la même façon, il n'existe aucune donnée démontrant que la grossesse a une quelconque influence sur le volume et la taille des lésions. La décidualisation des lésions lors de la grossesse peut cependant modifier leur sémiologie radiologique et leur conférer un caractère suspect (129).

Certaines complications, rares mais graves et imprévisibles, ont été décrites, comme la survenue d'un hémopéritoine spontané en cours de grossesse (130).

L'endométriose pourrait être associée à une augmentation faible du risque de fausses couches spontanées et de complications obstétricales, telles que la prématurité, l'hypotrophie, le placenta prævia et la pré-éclampsie, même si les données, reprises dans une revue de la littérature récente, sont sujettes à controverse (131). Le rôle que pourraient jouer la FIV et l'adénomyose dans la survenue de ces complications est à prendre en compte dans les futures études pour préciser le niveau de risque (132).

Au total :

Il y a peu de données sur l'influence de la grossesse sur les lésions d'endométriose, en dehors d'une décidualisation des lésions pouvant parfois donner un aspect suspect à l'imagerie. L'impact de l'endométriose sur le déroulement de la grossesse est actuellement débattu.

Risque oncologique et maladies associées

Endométriose et risque de cancer de l'ovaire

Selon la dernière révision du modèle dualistique de carcinogenèse ovarienne, les tumeurs ovariennes dites de type 1 se développent à partir de lésions bénignes extra-ovariennes qui s'implantent sur l'ovaire puis subissent une transformation maligne, alors que les tumeurs de type 2 se développent à partir de lésions de carcinome tubaire intra-épithélial qui se disséminent ensuite à l'ovaire et au péritoine (133). L'endométriose est mentionnée comme étant un facteur de risque, voire la lésion précurseur de certaines tumeurs ovariennes de type 1 : carcinome endométrioïde, carcinome à cellules claires et carcinome mixte mullérien (133). Cette association est en fait reconnue depuis 1925, date à laquelle Sampson a décrit les critères établissant la relation causale entre endométriose et cancer (134,135). Les choses ne sont cependant pas aussi claires à la lumière des données actuelles.

Les preuves les plus solides d'une association entre endométriose et cancer de l'ovaire proviennent d'études épidémiologiques (136). Les études de prévalence estiment à 10,7 % la prévalence de l'endométriose dans les cancers de l'ovaire en général (137) (NP2). Ce taux est similaire à l'estimation classiquement faite de la prévalence de l'endométriose dans la population générale, mais il est très variable selon le type histologique concerné : 4 % pour les mucineux, 5 % pour les séreux, mais jusqu'à 20 % pour les carcinomes endométrioïdes et 30 % pour les carcinomes à cellules claires, ce qui correspond à des risques relatifs respectivement à 1,98 et 3,59 (137) (NP2). De façon cohérente avec les études de prévalence, l'augmentation du risque est très modérée dans les études cas témoins et de cohorte, qui évaluent le taux d'incidence standardisé (SIR) en moyenne à 1,80 et le risque relatif à 1,34 (137,138) (NP2). Il faut cependant mentionner que certains facteurs pourraient modifier le risque relatif ou bien ne sont tout bonnement pas pris en compte dans les études épidémiologiques : (i) le biais de publication, bien connu (on ne publie que les associations positives…) ; (ii) l'influence du phénotype de la maladie (le risque est-il le même pour l'endométriose superficielle, l'endométriome ovarien ou l'endométriose profonde ?) ; (iii) les effets d'une l'adénomyose ou de fibromes, souvent associés à l'endométriose ; (iv) l'influence des traitement médicaux et de la chirurgie. Ce dernier facteur est probablement le plus important. En effet, si l'effet protecteur de la pilule œstroprogestative sur le risque de cancer de l'ovaire est bien démontré (139), l'exérèse complète des lésions endométriosiques pourrait réduire de 70 % le risque de cancer de l'ovaire (140) (NP3). De plus, association n'est pas causalité : l'association entre l'endométriose et le cancer de l'ovaire pourrait parfaitement être expliquée par le fait qu'ils partagent des facteurs de risque communs (141). Ce qui est d'ailleurs le cas, puisque l'endométriose et le cancer de l'ovaire ont en commun certains facteurs de risque (ménarche précoce, ovulations et menstruations ininterrompues et

probablement le stress chronique et chirurgical (142,143)) et facteurs protecteurs (ligature tubaire bilatérale, hystérectomie, contraception orale, activité physique) (144).

Le lien causal et temporel entre l'endométriose et le cancer de l'ovaire ne peut donc pas être démontré par les études épidémiologiques. Sur le plan moléculaire, la relative stabilité génétique des cancers de l'ovaire de type 1 permet de les distinguer des types 2 qui expriment une forte instabilité chromosomique et la présence de mutations P53 caractéristiques (133). Le profil moléculaire similaire des carcinomes endométrioïdes et des carcinomes à cellules claires suggère une origine commune : tous deux ont des mutations activatrices de PIK3CA (145) et des mutations inactivatrices de ARID1A et PTEN (146,147). L'implication de ces gènes dans la survenue de ces deux sous-types de cancer de l'ovaire a été formellement démontrée par des modèles de souris transgéniques (148,149). Si l'endométriose partage certaines caractéristiques avec le cancer, comme une néoangiogenèse augmentée, une diminution de l'apoptose et un dysfonctionnement des cellules immunitaires, la prolifération des lésions est cependant extrêmement contrôlée (112) et semble aboutir *in fine* à de la fibrose (110,111). Certaines caractéristiques fondamentales du cancer, telles que l'instabilité génomique et l'altération des gènes de réparation de l'ADN, ne sont pas retrouvées dans l'endométriose (137,150–152). Les études moléculaires sont donc loin de démontrer le lien causal entre l'endométriose et certains cancers de l'ovaire. Seule une étude phylogénétique pourrait apporter une réponse définitive à cette question, comme cela a déjà été fait pour le cancer de la prostate métastatique (153).

Au total :

Il existe une association épidémiologique entre l'endométriose et certains sous-types rares de cancer de l'ovaire (carcinome endométrioïde et carcinome à cellules claires) (NP2). Le risque relatif est très modéré, estimé autour de 1,3 (NP2). Le lien de causalité entre endométriose et cancer de l'ovaire n'est cependant pas démontré.

Quelles conséquences pour la pratique clinique ?

Il s'agit ici d'examiner, au vu des données de la littérature, s'il est licite de proposer une stratégie de dépistage et des mesures de prévention du cancer de l'ovaire chez les femmes endométriosiques (137,154).

Un dépistage du cancer chez les femmes endométriosiques est-il envisageable ? En faisant quelques hypothèses simples, il est possible de répondre à cette question. Si on suppose : (i) que l'incidence du cancer de l'ovaire dans la population générale est de 12 pour 100 000 femmes ; (ii) que l'incidence des carcinomes ovariens à cellules claires et endométrioïdes est de 3 pour 100 000 femmes ; (iii) que l'endométriose confère un risque neuf fois plus important de développer ces cancers (selon l'estimation la plus haute) ; (iv) et enfin qu'un test de dépistage existe avec une spécificité et une sensibilité de 99 % (ce qui est bien sûr irréaliste). Dans ce cas, il est possible de calculer que la valeur prédictive positive d'un tel test s'établit à 2,5 %. En d'autres termes, sur 100 femmes avec un test positif, au moins 97 auront un résultat faussement positif et subiront des procédures invasives. Il semble donc pour le moins prématuré de proposer un test de dépistage du cancer de l'ovaire dans la population des femmes endométriosiques.

Peut-on proposer des mesures de prévention ? On sait que la contraception orale protège du cancer de l'ovaire, y compris des sous-types associés à l'endométriose (139,155). On sait aussi que certains gestes chirurgicaux, tels que la ligature tubaire, l'hystérectomie ou même l'annexectomie unilatérale, sont à même de réduire le risque de cancers ovariens endométrioïdes et à cellules claires (156,157). Pour autant, faut-il proposer ces procédures aux femmes endométriosiques ? Là encore, un simple calcul permet d'avoir des éléments de réponse. Si on considère : (i) que le risque de développer un cancer de l'ovaire est de 1,4 % au cours d'une vie ; (ii) que le risque de développer un cancer ovarien endométrioïde ou à cellules claires est autour de 0,34 % ; (iii) que, chez les femmes endométriosiques, ce risque monte à 1 % (en supposant que le

risque relatif est à 3). Alors, cela signifie que la réduction de risque attendue est au mieux de 0,66 %. Ce qui semble extrêmement faible, au regard du cancer du sein (neuf fois plus fréquent) ou du cancer de la prostate (dix fois plus fréquent) pour lesquels pourtant personne ne défend l'idée d'une mastectomie ou d'une prostatectomie prophylactiques dans la population générale.

Au total :

Au regard de la faible incidence des cancers de l'ovaire associés à l'endométriose, il n'y a pas d'argument pour proposer une stratégie de dépistage ou des mesures de réduction du risque chez les patientes endométriosiques.

L'endométriose peut-elle favoriser d'autres types de cancer ou d'autres maladies ?

Ce sujet est plus controversé et moins bien documenté dans la littérature. L'endométriose semble associée à un risque un peu plus élevé de cancer du sein, de mélanome malin, d'asthme et de maladies auto-immunes et cardio-vasculaires (158) (NP2). Il apparaît également que les femmes endométriosiques font moins de cancers du col de l'utérus, mais cela est probablement expliqué par le fait que ces patientes sont mieux suivies (158) (NP2). Il n'y a pour l'instant pas suffisamment de données pour recommander une surveillance spécifique vis-à-vis de ces maladies chez les femmes endométriosiques.

Références

1. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. Nat Rev Endocrinol. 2014 May;10(5):261–75.

2. Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2004 Apr;18(2):177–200.

3. Holt VL, Weiss NS. Recommendations for the design of epidemiologic studies of endometriosis. Epidemiol Camb Mass. 2000 Nov;11(6):654–9.

4. Zondervan KT, Cardon LR, Kennedy SH. What makes a good case-control study? Design issues for complex traits such as endometriosis. Hum Reprod Oxf Engl. 2002 Jun;17(6):1415–23.

5. Bird CC, McElin TW, Manalo-Estrella P. The elusive adenomyosis of the uterus--revisited. Am J Obstet Gynecol. 1972 Mar;112(5):583–93.

6. Di Donato N, Montanari G, Benfenati A, Leonardi D, Bertoldo V, Monti G, *et al.* Prevalence of adenomyosis in women undergoing surgery for endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014 Oct;181:289–93.

7. Leyendecker G, Bilgicyildirim A, Inacker M, Stalf T, Huppert P, Mall G, *et al.* Adenomyosis and endometriosis. Re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation. An MRI study. Arch Gynecol Obstet. 2015 Apr;291(4):917–32.

8. Pinzauti S, Lazzeri L, Tosti C, Centini G, Orlandini C, Luisi S, *et al.* Transvaginal sonographic features of diffuse adenomyosis in 18-30-year-old nulligravid women without endometriosis: association with symptoms. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. 2015 Dec;46(6):730–6.

9. Guo S-W, Wang Y. The prevalence of endometriosis in women with chronic pelvic pain. Gynecol Obstet Invest. 2006;62(3):121–30.

10. Gylfason JT, Kristjansson KA, Sverrisdottir G, Jonsdottir K, Rafnsson V, Geirsson RT. Pelvic endometriosis diagnosed in an entire nation over 20 years. Am J Epidemiol. 2010 Aug 1;172(3):237–43.

11. Janssen EB, Rijkers ACM, Hoppenbrouwers K, Meuleman C, D'Hooghe TM. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review. Hum Reprod Update. 2013 Oct;19(5):570–82.

12. Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I, *et al.* The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. Hum Reprod Oxf Engl. 2012 May;27(5):1292–9.

13. Soliman AM, Yang H, Du EX, Kelley C, Winkel C. The direct and indirect costs associated with endometriosis: a systematic literature review. Hum Reprod Oxf Engl. 2016 Apr;31(4):712–22.

14. Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. Fertil Steril. 1991 Apr;55(4):759–65.

15. Chapron C, Bourret A, Chopin N, Dousset B, Leconte M, Amsellem-Ouazana D, *et al.* Surgery for bladder endometriosis: long-term results and concomitant management of associated posterior deep lesions. Hum Reprod Oxf Engl. 2010 Apr;25(4):884–9.

16. Chapron C, Chopin N, Borghese B, Foulot H, Dousset B, Vacher-Lavenu MC, *et al.* Deeply infiltrating

endometriosis: pathogenetic implications of the anatomical distribution. Hum Reprod Oxf Engl. 2006 Jul;21(7):1839–45.

17. Chapron C, Fauconnier A, Vieira M, Barakat H, Dousset B, Pansini V, *et al.* Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification. Hum Reprod Oxf Engl. 2003 Jan;18(1):157–61.

18. Dousset B, Leconte M, Borghese B, Millischer A-E, Roseau G, Arkwright S, *et al.* Complete surgery for low rectal endometriosis: long-term results of a 100-case prospective study. Ann Surg. 2010 May;251(5):887–95.

19. Chapron C, Chiodo I, Leconte M, Amsellem-Ouazana D, Chopin N, Borghese B, *et al.* Severe ureteral endometriosis: the intrinsic type is not so rare after complete surgical exeresis of deep endometriotic lesions. Fertil Steril. 2010 May 1;93(7):2115–20.

20. Batt RE, Martin DC, Odunsi K. Endometriosis of the retrocervical septum is proposed to replace the anatomically incorrect term endometriosis of the rectovaginal septum. Hum Reprod Oxf Engl. 2014 Dec;29(12):2603–5.

21. Redwine DB. Ovarian endometriosis: a marker for more extensive pelvic and intestinal disease. Fertil Steril. 1999 Aug;72(2):310–5.

22. Chapron C, Pietin-Vialle C, Borghese B, Davy C, Foulot H, Chopin N. Associated ovarian endometrioma is a marker for greater severity of deeply infiltrating endometriosis. Fertil Steril. 2009 Aug;92(2):453–7.

23. Lafay Pillet MC, Huchon C, Santulli P, Borghese B, Chapron C, Fauconnier A. A clinical score can predict associated deep infiltrating endometriosis before surgery for an endometrioma. Hum Reprod Oxf Engl. 2014 Aug;29(8):1666–76.

24. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. Fertil Steril. 1997 Oct;68(4):585–96.

25. Vercellini P, Frontino G, Pietropaolo G, Gattei U, Daguati R, Crosignani PG. Deep endometriosis: definition, pathogenesis, and clinical management. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 2004 May;11(2):153–61.

26. Bricou A, Batt RE, Chapron C. Peritoneal fluid flow influences anatomical distribution of endometriotic lesions: why Sampson seems to be right. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008 Jun;138(2):127–34.

27. Tosti C, Pinzauti S, Santulli P, Chapron C, Petraglia F. Pathogenetic Mechanisms of Deep Infiltrating Endometriosis. Reprod Sci Thousand Oaks Calif. 2015 Sep;22(9):1053–9.

28. Brosens IA, Puttemans PJ, Deprest J. The endoscopic localization of endometrial implants in the ovarian chocolate cyst. Fertil Steril. 1994 Jun;61(6):1034–8.

29. Jain S, Dalton ME. Chocolate cysts from ovarian follicles. Fertil Steril. 1999 Nov;72(5):852–6.

30. Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, Abbiati A, Barbara G, Fedele L. "Blood On The Tracks" from corpora lutea to endometriomas. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2009 Feb;116(3):366–71.

31. Brosens IA, Van Ballaer P, Puttemans P, Deprest J. Reconstruction of the ovary containing large endometriomas by an extraovarian endosurgical technique. Fertil Steril. 1996 Oct;66(4):517–21.

32. Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FPG, Valentin L, Rasmussen CK, Votino A, *et al.* Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. 2015 Sep;46(3):284–98.

33. Kishi Y, Suginami H, Kuramori R, Yabuta M, Suginami R, Taniguchi F. Four subtypes of adenomyosis assessed by magnetic resonance imaging and their specification. Am J Obstet Gynecol. 2012 Aug;207(2):114.e1-7.

34. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. Am J Obstet Gynecol. 1927 Jan 1;14(4):422–69.

35. Legras A, Mansuet-Lupo A, Rousset-Jablonski C, Bobbio A, Magdeleinat P, Roche N, *et al.* Pneumothorax in women of child-bearing age: an update classification based on clinical and pathologic findings. Chest. 2014 Feb;145(2):354–60.

36. Kirschner PA. Porous diaphragm syndromes. Chest Surg Clin N Am. 1998 May;8(2):449–72.

37. Darrow SL, Vena JE, Batt RE, Zielezny MA, Michalek AM, Selman S. Menstrual cycle characteristics and the risk of endometriosis. Epidemiol Camb Mass. 1993 Mar;4(2):135–42.

38. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, De Matteis S, Barbara G, Fedele L. Post-operative endometriosis recurrence: a plea for prevention based on pathogenetic, epidemiological and clinical evidence. Reprod Biomed Online. 2010 Aug;21(2):259–65.

39. Batt RE, Smith RA, Buck Louis GM, Martin DC, Chapron C, Koninckx PR, *et al.* Müllerianosis. Histol Histopathol. 2007;22(10):1161–6.

40. Batt RE, Yeh J. Müllerianosis: four developmental (embryonic) mullerian diseases. Reprod Sci Thousand Oaks Calif. 2013 Sep;20(9):1030–7.

41. Hufnagel D, Li F, Cosar E, Krikun G, Taylor HS. The Role of Stem Cells in the Etiology and Pathophysiology of Endometriosis. Semin Reprod Med. 2015 Sep;33(5):333–40.

42. Jerman LF, Hey-Cunningham AJ. The role of the lymphatic system in endometriosis: a comprehensive review of the literature. Biol Reprod. 2015 Mar;92(3):64.

43. Bulun SE. Endometriosis. N Engl J Med. 2009 Jan 15;360(3):268–79.

44. Reis FM, Petraglia F, Taylor RN. Endometriosis: hormone regulation and clinical consequences of chemotaxis and apoptosis. Hum Reprod Update. 2013 Aug;19(4):406–18.

45. Parazzini F. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. Hum Reprod Oxf Engl. 1999 May;14(5):1332–4.

46. Moen MH, Muus KM. Endometriosis in pregnant and non-pregnant women at tubal sterilization. Hum Reprod Oxf Engl. 1991 May;6(5):699–702.

47. Vercellini P, Giudice LC, Evers JLH, Abrao MS. Reducing low-value care in endometriosis between limited evidence and unresolved issues: a proposal. Hum Reprod Oxf Engl. 2015 Sep;30(9):1996–2004.

48. Leone Roberti Maggiore U, Scala C, Venturini PL, Remorgida V, Ferrero S. Endometriotic ovarian cysts do not negatively affect the rate of spontaneous ovulation. Hum Reprod Oxf Engl. 2015 Feb;30(2):299–307.

49. Santulli P, Lamau MC, Marcellin L, Gayet V, Marzouk P, Borghese B, *et al.* Endometriosis-related infertility: ovarian endometrioma per se is not associated with presentation for infertility. Hum Reprod Oxf Engl. 2016 Aug;31(8):1765–75.

50. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, Pietropaolo G, Consonni D, Crosignani PG. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. Hum Reprod Oxf Engl. 2007 Jan;22(1):266–71.

51. Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. Hum Reprod Update. 2005 Dec;11(6):595–606.

52. Howard FM. Endometriosis and mechanisms of pelvic pain. J Minim Invasive Gynecol. 2009 Oct;16(5):540–50.

53. Parker JD, Leondires M, Sinaii N, Premkumar A, Nieman LK, Stratton P. Persistence of dysmenorrhea and nonmenstrual pain after optimal endometriosis surgery may indicate adenomyosis. Fertil Steril. 2006 Sep;86(3):711–5.

54. Lazzeri L, Di Giovanni A, Exacoustos C, Tosti C, Pinzauti S, Malzoni M, *et al.* Preoperative and Postoperative Clinical and Transvaginal Ultrasound Findings of Adenomyosis in Patients With Deep Infiltrating Endometriosis. Reprod Sci Thousand Oaks Calif. 2014 Aug;21(8):1027–33.

55. Morotti M, Vincent K, Brawn J, Zondervan KT, Becker CM. Peripheral changes in endometriosis-associated pain. Hum Reprod Update. 2014 Oct;20(5):717–36.

56. Anaf V, Simon P, El Nakadi I, Fayt I, Buxant F, Simonart T, *et al.* Relationship between endometriotic foci and nerves in rectovaginal endometriotic nodules. Hum Reprod Oxf Engl. 2000 Aug;15(8):1744–50.

57. Anaf V, Simon P, El Nakadi I, Fayt I, Simonart T, Buxant F, *et al.* Hyperalgesia, nerve infiltration and nerve growth factor expression in deep adenomyotic nodules, peritoneal and ovarian endometriosis. Hum Reprod Oxf Engl. 2002 Jul;17(7):1895–900.

58. Anaf V, Chapron C, El Nakadi I, De Moor V, Simonart T, Noël J-C. Pain, mast cells, and nerves in peritoneal, ovarian, and deep infiltrating endometriosis. Fertil Steril. 2006 Nov;86(5):1336–43.

59. Jones AV, Hockley JRF, Hyde C, Gorman D, Sredic-Rhodes A, Bilsland J, *et al.* Genome-wide association analysis of pain severity in dysmenorrhea identifies association at chromosome 1p13.2, near the nerve growth factor locus. Pain. 2016 Nov;157(11):2571–81.

60. Bajaj P, Bajaj P, Madsen H, Arendt-Nielsen L. Endometriosis is associated with central sensitization: a psychophysical controlled study. J Pain Off J Am Pain Soc. 2003 Sep;4(7):372–80.

61. Berkley KJ, Rapkin AJ, Papka RE. The pains of endometriosis. Science. 2005 Jun 10;308(5728):1587–9.

62. Stratton P, Berkley KJ. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications. Hum Reprod Update. 2011 Jun;17(3):327–46.

63. de Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. Lancet Lond Engl. 2010 Aug 28;376(9742):730–8.

64. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG. Surgery for endometriosis-associated infertility: a pragmatic approach. Hum Reprod Oxf Engl. 2009 Feb;24(2):254–69.

65. Sanchez AM, Viganò P, Somigliana E, Panina-Bordignon P, Vercellini P, Candiani M. The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cyst: from pathophysiology to the potential endometrioma-mediated damage to the ovary. Hum Reprod Update. 2014 Apr;20(2):217–30.

66. Da Broi MG, Malvezzi H, Paz CCP, Ferriani RA, Navarro P a. a. S. Follicular fluid from infertile women with mild endometriosis may compromise the meiotic spindles of bovine metaphase II oocytes. Hum Reprod Oxf Engl. 2014 Feb;29(2):315–23.

67. Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cheong Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2015 Dec;21(6):809–25.

68. Ferrero S, Venturini PL, Gillott DJ, Remorgida V, Leone Roberti Maggiore U. Hemostasis by bipolar coagulation *versus* suture after surgical stripping of bilateral ovarian endometriomas: a randomized controlled trial. J Minim Invasive Gynecol. 2012 Dec;19(6):722–30.

69. Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, Viganò P, Vercellini P, Fedele L. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimüllerian hormone level modifications. Fertil Steril. 2012 Dec;98(6):1531–8.

70. Uncu G, Kasapoglu I, Ozerkan K, Seyhan A, Oral Yilmaztepe A, Ata B. Prospective assessment of the impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve and determinants of the rate of decline in ovarian reserve. Hum Reprod Oxf Engl. 2013 Aug;28(8):2140–5.

71. Raffi F, Amer SA. Long-term reproductive performance after surgery for ovarian endometrioma. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014 Jan;172:80–4.

72. Impact of Complete Surgery of Colorectal Deep Infiltrating Endometriosis on Fertility (ENDOFERT). NCT02948972. Consultable sur https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02948972.

73. Lessey BA, Lebovic DI, Taylor RN. Eutopic endometrium in women with endometriosis: ground zero for the study of implantation defects. Semin Reprod Med. 2013 Mar;31(2):109–24.

74. Vercellini P, Consonni D, Dridi D, Bracco B, Frattaruolo MP, Somigliana E. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Oxf Engl. 2014 May;29(5):964–77.

75. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jan 25;(1):CD004635.

76. de Ziegler D, Gayet V, Aubriot FX, Fauque P, Streuli I, Wolf JP, *et al.* Use of oral contraceptives in women with endometriosis before assisted reproduction treatment improves outcomes. Fertil Steril. 2010 Dec;94(7):2796–9.

77. Borghese B, Zondervan KT, Abrao MS, Chapron C, Vaiman D. Recent insights on the genetics and epigenetics of endometriosis. Clin Genet. 2017 Feb;91(2):254–64.

78. Stefansson H, Geirsson RT, Steinthorsdottir V, Jonsson H, Manolescu A, Kong A, *et al.* Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis. Hum Reprod Oxf Engl. 2002 Mar;17(3):555–9.

79. Treloar SA, O'Connor DT, O'Connor VM, Martin NG. Genetic influences on endometriosis in an Australian twin sample. Fertil Steril. 1999 Apr;71(4):701–10.

80. Saha R, Pettersson HJ, Svedberg P, Olovsson M, Bergqvist A, Marions L, *et al.* Heritability of endometriosis. Fertil Steril. 2015 Oct;104(4):947–52.

81. Rahmioglu N, Missmer SA, Montgomery GW, Zondervan KT. Insights into Assessing the Genetics of Endometriosis. Curr Obstet Gynecol Rep. 2012 Sep;1(3):124–37.

82. Rahmioglu N, Montgomery GW, Zondervan KT. Genetics of endometriosis. Womens Health Lond Engl. 2015 Aug;11(5):577–86.

83. Treloar S, Hadfield R, Montgomery G, Lambert A, Wicks J, Barlow DH, *et al.* The International Endogene Study: a collection of families for genetic research in endometriosis. Fertil Steril. 2002 Oct;78(4):679–85.

84. Treloar SA, Wicks J, Nyholt DR, Montgomery GW, Bahlo M, Smith V, *et al.* Genomewide linkage study in 1,176 affected sister pair families identifies a significant susceptibility locus for endometriosis on chromosome 10q26. Am J Hum Genet. 2005 Sep;77(3):365–76.

85. Zondervan KT, Treloar SA, Lin J, Weeks DE, Nyholt DR, Mangion J, *et al.* Significant evidence of one or more susceptibility loci for endometriosis with near-Mendelian inheritance on chromosome 7p13-15. Hum Reprod Oxf Engl. 2007 Mar;22(3):717–28.

86. Adachi S, Tajima A, Quan J, Haino K, Yoshihara K, Masuzaki H, *et al.* Meta-analysis of genome-wide association scans for genetic susceptibility to endometriosis in Japanese population. J Hum Genet. 2010 Dec;55(12):816–21.

87. Uno S, Zembutsu H, Hirasawa A, Takahashi A, Kubo M, Akahane T, *et al.* A genome-wide association study identifies genetic variants in the CDKN2BAS locus associated with endometriosis in Japanese. Nat Genet. 2010 Aug;42(8):707–10.

88. Painter JN, Anderson CA, Nyholt DR, Macgregor S, Lin J, Lee SH, *et al.* Genome-wide association study identifies a locus at 7p15.2 associated with endometriosis. Nat Genet. 2011 Jan;43(1):51–4.

89. Nyholt DR, Low S-K, Anderson CA, Painter JN, Uno S, Morris AP, *et al.* Genome-wide association meta-analysis identifies new endometriosis risk loci. Nat Genet. 2012 Dec;44(12):1355–9.

90. Albertsen HM, Chettier R, Farrington P, Ward K. Genome-wide association study link novel loci to endometriosis. PloS One. 2013;8(3):e58257.

91. Rahmioglu N, Nyholt DR, Morris AP, Missmer SA, Montgomery GW, Zondervan KT. Genetic variants underlying risk of endometriosis: insights from meta-analysis of eight genome-wide association and replication datasets. Hum Reprod Update. 2014 Oct;20(5):702–16.

92. Rahmioglu N, Macgregor S, Drong AW, Hedman ÅK, Harris HR, Randall JC, *et al.* Genome-wide enrichment analysis between endometriosis and obesity-related traits reveals novel susceptibility loci. Hum Mol Genet. 2015 Feb 15;24(4):1185–99.

93. Zondervan KT, Rahmioglu N, Morris AP, Nyholt DR, Montgomery GW, Becker CM, *et al.* Beyond Endometriosis Genome-Wide Association Study: From Genomics to Phenomics to the Patient. Semin Reprod Med. 2016 Jul;34(4):242–54.

94. Sapkota Y, Low S-K, Attia J, Gordon SD, Henders AK, Holliday EG, *et al.* Association between endometriosis and the interleukin 1A (IL1A) locus. Hum Reprod Oxf Engl. 2015 Jan;30(1):239–48.

95. Vainio S, Heikkilä M, Kispert A, Chin N, McMahon AP. Female development in mammals is regulated by Wnt-4 signalling. Nature. 1999 Feb 4;397(6718):405–9.

96. Heid IM, Jackson AU, Randall JC, Winkler TW, Qi L, Steinthorsdottir V, *et al.* Meta-analysis identifies 13 new loci associated with waist-hip ratio and reveals sexual dimorphism in the genetic basis of fat distribution. Nat Genet. 2010 Nov;42(11):949–60.

97. Viganò P, Somigliana E, Panina P, Rabellotti E, Vercellini P, Candiani M. Principles of phenomics in endometriosis. Hum Reprod Update. 2012 Jun;18(3):248–59.

98. Buck Louis GM, Peterson CM, Chen Z, Croughan M, Sundaram R, Stanford J, *et al.* Bisphenol A and phthalates and endometriosis: the Endometriosis: Natural History, Diagnosis and Outcomes Study. Fertil Steril. 2013 Jul;100(1):162-169-2.

99. Upson K, Sathyanarayana S, De Roos AJ, Thompson ML, Scholes D, Dills R, *et al.* Phthalates and risk of endometriosis. Environ Res. 2013 Oct;126:91–7.

100. Kim SH, Cho S, Ihm HJ, Oh YS, Heo S-H, Chun S, *et al.* Possible Role of Phthalate in the Pathogenesis of Endometriosis: In Vitro, Animal, and Human Data. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Dec;100(12):E1502-1511.

101. Martínez-Zamora MA, Mattioli L, Parera J, Abad E, Coloma JL, van Babel B, *et al.* Increased levels of dioxin-like substances in adipose tissue in patients with deep infiltrating endometriosis. Hum Reprod Oxf Engl. 2015 May;30(5):1059–68.

102. Smarr MM, Kannan K, Buck Louis GM. Endocrine disrupting chemicals and endometriosis. Fertil Steril. 2016 Sep 15;106(4):959–66.

103. Savaris RF, Nichols C, Lessey BA. Endometriosis and the enigmatic question of progression. J Endometr Pelvic Pain Disord. 2014 Sep 10;6(3):121–6.

104. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Raffaelli R, Berlanda N. Is rectovaginal endometriosis a progressive disease? Am J Obstet Gynecol. 2004 Nov;191(5):1539–42.

105. Hans Evers JLH. Is adolescent endometriosis a progressive disease that needs to be diagnosed and treated? Hum Reprod Oxf Engl. 2013 Aug;28(8):2023.

106. Moen MH, Stokstad T. A long-term follow-up study of women with asymptomatic endometriosis diagnosed incidentally at sterilization. Fertil Steril. 2002 Oct;78(4):773–6.

107. Unger CA, Laufer MR. Progression of endometriosis in non-medically managed adolescents: a case series. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2011 Apr;24(2):e21-23.

108. Brosens I, Gordts S, Benagiano G. Endometriosis in adolescents is a hidden, progressive and severe disease that

deserves attention, not just compassion. Hum Reprod Oxf Engl. 2013 Aug;28(8):2026–31.

109. Zhang Q, Duan J, Olson M, Fazleabas A, Guo S-W. Cellular Changes Consistent With Epithelial-Mesenchymal Transition and Fibroblast-to-Myofibroblast Transdifferentiation in the Progression of Experimental Endometriosis in Baboons. Reprod Sci Thousand Oaks Calif. 2016 Oct;23(10):1409–21.

110. Zhang Q, Duan J, Liu X, Guo S-W. Platelets drive smooth muscle metaplasia and fibrogenesis in endometriosis through epithelial-mesenchymal transition and fibroblast-to-myofibroblast transdifferentiation. Mol Cell Endocrinol. 2016 Jun 15;428:1–16.

111. González-Foruria I, Santulli P, Chouzenoux S, Carmona F, Chapron C, Batteux F. Dysregulation of the ADAM17/Notch signalling pathways in endometriosis: from oxidative stress to fibrosis. Mol Hum Reprod. 2017 May 9;1–12.

112. Borghese B, Mondon F, Noël J-C, Fayt I, Mignot T-M, Vaiman D, *et al.* Gene expression profile for ectopic *versus* eutopic endometrium provides new insights into endometriosis oncogenic potential. Mol Endocrinol Baltim Md. 2008 Nov;22(11):2557–62.

113. Anaf V, El Nakadi I, Simon P, Englert Y, Peny MO, Fayt I, *et al.* Sigmoid endometriosis and ovarian stimulation. Hum Reprod Oxf Engl. 2000 Apr;15(4):790–4.

114. Setúbal A, Sidiropoulou Z, Torgal M, Casal E, Lourenço C, Koninckx P. Bowel complications of deep endometriosis during pregnancy or in vitro fertilization. Fertil Steril. 2014 Feb;101(2):442–6.

115. Roman H, Puscasiu L, Lempicki M, Huet E, Chati R, Bridoux V, *et al.* Colorectal Endometriosis Responsible for Bowel Occlusion or Subocclusion in Women With Pregnancy Intention: Is the Policy of Primary in Vitro Fertilization Always Safe? J Minim Invasive Gynecol. 2015 Oct;22(6):1059–67.

116. Torralba-Morón A, Urbanowicz M, Ibarrola-De Andres C, Lopez-Alonso G, Colina-Ruizdelgado F, Guerra-Vales J-M. Acute Small Bowel Obstruction and Small Bowel Perforation as a Clinical Debut of Intestinal Endometriosis: A Report of Four Cases and Review of the Literature. Intern Med Tokyo Jpn. 2016;55(18):2595–9.

117. Rousset-Jablonski C, Alifano M, Plu-Bureau G, Camilleri-Broet S, Rousset P, Regnard J-F, *et al.* Catamenial pneumothorax and endometriosis-related pneumothorax: clinical features and risk factors. Hum Reprod Oxf Engl. 2011 Sep;26(9):2322–9.

118. Liu X, Long Q, Guo S-W. Surgical History and the Risk of Endometriosis: A Hospital-Based Case-Control Study. Reprod Sci Thousand Oaks Calif. 2016 Sep;23(9):1217–24.

119. Sibiude J, Santulli P, Marcellin L, Borghese B, Dousset B, Chapron C. Association of history of surgery for endometriosis with severity of deeply infiltrating endometriosis. Obstet Gynecol. 2014 Oct;124(4):709–17.

120. Long Q, Liu X, Guo S-W. Surgery accelerates the development of endometriosis in mice. Am J Obstet Gynecol. 2016 Sep;215(3):320.e1-320.e15.

121. Long Q, Liu X, Qi Q, Guo S-W. Chronic stress accelerates the development of endometriosis in mouse through adrenergic receptor β2. Hum Reprod Oxf Engl. 2016 Nov;31(11):2506–19.

122. Guo S-W. Recurrence of endometriosis and its control. Hum Reprod Update. 2009 Aug;15(4):441–61.

123. Benaglia L, Somigliana E, Santi G, Scarduelli C, Ragni G, Fedele L. IVF and endometriosis-related symptom progression: insights from a prospective study. Hum Reprod Oxf Engl. 2011 Sep;26(9):2368–72.

124. van der Houwen LEE, Schreurs AMF, Schats R, Lambalk CB, Hompes PGA, Mijatovic V. Patient satisfaction concerning assisted reproductive technology treatments in moderate to severe endometriosis. Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol. 2014 Nov;30(11):798–803.

125. Santulli P, Bourdon M, Presse M, Gayet V, Marcellin L, Prunet C, *et al.* Endometriosis-related infertility: assisted reproductive technology has no adverse impact on pain or quality-of-life scores. Fertil Steril. 2016 Apr;105(4):978–987.e4.

126. Ludwig AK, Glawatz M, Griesinger G, Diedrich K, Ludwig M. Perioperative and post-operative complications of transvaginal ultrasound-guided oocyte retrieval: prospective study of >1000 oocyte retrievals. Hum Reprod Oxf Engl. 2006 Dec;21(12):3235–40.

127. Somigliana E, Benaglia L, Paffoni A, Busnelli A, Vigano P, Vercellini P. Risks of conservative management in women with ovarian endometriomas undergoing IVF. Hum Reprod Update. 2015 Aug;21(4):486–99.

128. Weissman AM, Hartz AJ, Hansen MD, Johnson SR. The natural history of primary dysmenorrhoea: a longitudinal study. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2004 Apr;111(4):345–52.

129. Takeuchi M, Matsuzaki K, Harada M. Computed diffusion-weighted imaging for differentiating decidualized endometrioma from ovarian cancer. Eur J Radiol. 2016 May;85(5):1016–9.

130. Lier M, Malik RF, van Waesberghe J, Maas JW, van Rumpt-van de Geest DA, Coppus SF, *et al.* Spontaneous haemoperitoneum in pregnancy and endometriosis: a case series. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2017 Jan;124(2):306–12.

131. Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S, Mangili G, Bergamini A, Inversetti A, Giorgione V, *et al.* A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes. Hum Reprod Update. 2016 Feb;22(1):70–103.

132. Glavind MT, Forman A, Arendt LH, Nielsen K, Henriksen TB. Endometriosis and pregnancy complications: a Danish cohort study. Fertil Steril. 2017 Jan;107(1):160–6.

133. Kurman RJ, Shih I-M. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded. Am J Pathol. 2016 Apr;186(4):733–47.

134. Sampson JA. ENDOMETRIAL CARCINOMA OF THE OVARY, ARISING IN ENDOMETRIAL TISSUE IN THAT ORGAN. Arch Surg. 1925 Jan 1;10(1):1–72.

135. Scott RB. Malignant changes in endometriosis. Obstet Gynecol. 1953 Sep;2(3):283–9.

136. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, *et al.* Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. Lancet Oncol. 2012 Apr;13(4):385–94.

137. Guo S-W. Endometriosis and ovarian cancer: potential benefits and harms of screening and risk-reducing surgery. Fertil Steril. 2015 Oct;104(4):813–30.

138. Kim HS, Kim TH, Chung HH, Song YS. Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis. Br J Cancer. 2014 Apr 2;110(7):1878–90.

139. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. Lancet Lond Engl. 2008 Jan 26;371(9609):303–14.

140. Melin A-S, Lundholm C, Malki N, Swahn M-L, Sparèn P, Bergqvist A. Hormonal and surgical treatments for endometriosis and risk of epithelial ovarian cancer. Acta Obstet Gynecol Scand. 2013 May;92(5):546–54.

141. Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, White E, Arslan AA, Patel AV, *et al.* Ovarian Cancer Risk Factors by Histologic Subtype: An Analysis From the Ovarian Cancer Cohort Consortium. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2016 Aug 20;34(24):2888–98.

142. Thaker PH, Han LY, Kamat AA, Arevalo JM, Takahashi R, Lu C, *et al.* Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. Nat Med. 2006 Aug;12(8):939–44.

143. Lee J-W, Shahzad MMK, Lin YG, Armaiz-Pena G, Mangala LS, Han H-D, *et al.* Surgical stress promotes tumor growth in ovarian carcinoma. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 2009 Apr 15;15(8):2695–702.

144. Vercellini P, Crosignani P, Somigliana E, Viganò P, Buggio L, Bolis G, *et al.* The "incessant menstruation" hypothesis: a mechanistic ovarian cancer model with implications for prevention. Hum Reprod Oxf Engl. 2011 Sep;26(9):2262–73.

145. Wu R, Hendrix-Lucas N, Kuick R, Zhai Y, Schwartz DR, Akyol A, *et al.* Mouse model of human ovarian endometrioid adenocarcinoma based on somatic defects in the Wnt/beta-catenin and PI3K/Pten signaling pathways. Cancer Cell. 2007 Apr;11(4):321–33.

146. Dinulescu DM, Ince TA, Quade BJ, Shafer SA, Crowley D, Jacks T. Role of K-ras and Pten in the development of mouse models of endometriosis and endometrioid ovarian cancer. Nat Med. 2005 Jan;11(1):63–70.

147. Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, Zhao Y, Tse K, Zeng T, *et al.* ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. N Engl J Med. 2010 Oct 14;363(16):1532–43.

148. Guan B, Rahmanto YS, Wu R-C, Wang Y, Wang Z, Wang T-L, *et al.* Roles of deletion of Arid1a, a tumor suppressor, in mouse ovarian tumorigenesis. J Natl Cancer Inst. 2014 Jul;106(7).

149. Chandler RL, Damrauer JS, Raab JR, Schisler JC, Wilkerson MD, Didion JP, *et al.* Coexistent ARID1A-PIK3CA mutations promote ovarian clear-cell tumorigenesis through pro-tumorigenic inflammatory cytokine signalling. Nat Commun. 2015 Jan 27;6:6118.

150. Wu Y, Strawn E, Basir Z, Wang Y, Halverson G, Jailwala P, *et al.* Genomic alterations in ectopic and eutopic endometria of women with endometriosis. Gynecol Obstet Invest. 2006;62(3):148–59.

151. Zafrakas M, Tarlatzis BC, Streichert T, Pournaropoulos F, Wölfle U, Smeets SJ, *et al.* Genome-wide microarray gene expression, array-CGH analysis, and telomerase activity in advanced ovarian endometriosis: a high degree of differentiation rather than malignant potential. Int J Mol Med. 2008 Mar;21(3):335–44.

152. Borghese B, Barbaux S, Mondon F, Santulli P, Pierre G, Vinci G, *et al.* Research resource: genome-wide profiling of methylated promoters in endometriosis reveals a subtelomeric location of hypermethylation. Mol Endocrinol Baltim Md. 2010 Sep;24(9):1872–85.

153. Gundem G, Van Loo P, Kremeyer B, Alexandrov LB, Tubio JMC, Papaemmanuil E, *et al.* The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer. Nature. 2015 Apr 16;520(7547):353–7.

154. Vercellini P, Somigliana E, Buggio L, Bolis G, Fedele L. Endometriosis and ovarian cancer. Lancet Oncol. 2012 May;13(5):e188-189.

155. Modugno F, Ness RB, Allen GO, Schildkraut JM, Davis FG, Goodman MT. Oral contraceptive use, reproductive history, and risk of epithelial ovarian cancer in women with and without endometriosis. Am J Obstet Gynecol. 2004 Sep;191(3):733–40.

156. Sieh W, Salvador S, McGuire V, Weber RP, Terry KL, Rossing MA, *et al.* Tubal ligation and risk of ovarian cancer subtypes: a pooled analysis of case-control studies. Int J Epidemiol. 2013 Apr;42(2):579–89.

157. Rice MS, Hankinson SE, Tworoger SS. Tubal ligation, hysterectomy, unilateral oophorectomy, and risk of ovarian cancer in the Nurses' Health Studies. Fertil Steril. 2014 Jul;102(1):192–198.e3.

158. Kvaskoff M, Mu F, Terry KL, Harris HR, Poole EM, Farland L, *et al.* Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? Hum Reprod Update. 2015 Aug;21(4):500–16.

2. Signes spécifiques cliniques évocateurs de l'endométriose (hors adénomyose) et questionnaires de symptômes, de douleur et qualité de vie

RPC CNGOF-HAS.

Résumé

En cas de consultation pour douleurs pelviennes chroniques ou suspicion d'endométriose, il est recommandé d'évaluer la douleur (intensité, retentissement) et de rechercher les symptômes évocateurs et localisateurs de l'endométriose (Grade B). Les principaux symptômes évocateurs et localisateurs de l'endométriose sont : les dysménorrhées intenses (NP2), les dyspareunies profondes (NP2), les douleurs à la défécation à recrudescence cataméniale (NP2), les signes fonctionnels urinaires à recrudescence cataméniale (NP2) et l'infertilité (NP2). Chez les patientes souffrant de douleurs pelviennes chroniques, il est recommandé de rechercher une endométriose profonde en cas de douleur à la défécation pendant les règles ou de dyspareunie profonde intense (Grade B). Il est recommandé de rechercher une symptomatologie évocatrice de sensibilisation chez les patientes atteintes d'endométriose douloureuse (Grade B). En présence de symptômes évocateurs d'endométriose, un examen gynécologique orienté est recommandé, quand il est possible, incluant l'examen du cul-de-sac vaginal postérieur (Grade C). Dans le cadre de l'évaluation de l'intensité de la douleur ou de l'évaluation de l'efficacité antalgique d'un traitement, il est recommandé d'utiliser une échelle pour mesurer l'intensité de la douleur (Grade A). Dans le cadre de la prise en charge de l'endométriose symptomatique, il est recommandé d'évaluer la qualité de vie (Grade C).

Mots clés : Endométriose, diagnostic, qualité de vie, douleur.

Abstract

In case of consultation for chronic pelvic pain or suspicion of endometriosis, it is recommended to evaluate the pain (intensity, resonance) and to search out the evocative and localizing symptoms of endometriosis (Grade B). The main symptoms suggestive of endometriosis are: severe dysmenorrhea (NP2), deep dyspareunia (NP2), painful defecation during menstruation (NP2), urinary tract symptoms during menstruation (NP2) and infertility (NP2). In patients with chronic pelvic pain, it is recommended to search deep infiltrating endometriosis in patients with painful defecation during menstruation or severe deep dyspareunia (Grade B). It is recommended to search symptoms suggestive of sensitization in painful patients with endometriosis (Grade B). When suggestive symptoms of endometriosis are present, a directed gynecological examination is recommended, where possible, including examination of the posterior vaginal cul-de-sac (Grade C). In assessing pain intensity or evaluating analgesic effectiveness of a treatment, it is recommended to use a scale to measure the intensity of pain (Grade A). In the management of symptomatic endometriosis, it is recommended to evaluate the quality of life (Grade C).

Keywords : Endometriosis, diagnosis, quality of life, pain.

Introduction

L'endométriose est une pathologie fréquente et peut aller des formes asymptomatiques à des douleurs pelviennes très invalidantes, altérant la qualité de vie. Sa prévalence exacte n'est pas estimable en population générale car sa symptomatologie est très variable de manière interindividuelle. Sa prévalence, recherchée chez les patientes présentant des algies pelviennes chroniques, s'étale de 2 à 74 % dans 11 études (1). Ces études sont très hétérogènes et la prévalence exacte de l'endométriose chez les patientes ayant des algies pelviennes aiguës serait supérieure à 33 % (NP2) (1). L'endométriose est aussi un enjeu de santé publique, avec des coûts individuels et sociétaux importants (2).

Nous étudierons dans ce chapitre les facteurs de risque d'endométriose, les signes évocateurs et les méthodes d'évaluation des symptômes, des douleurs et de la qualité de vie des patientes présentant une endométriose.

Recherche documentaire

La recherche bibliographique a été réalisée à l'aide des moteurs de recherche *Pubmed* / *Medline*, *Google Scholar*, *Google Book* et *Cochrane database*. Nous avons recherché sur *Medline* et *Google Scholar* les mots clés suivants : « *Endometriosis* » AND (« *epidemiology* » OR « *risk factor* » OR « *diagnosis* » OR « *physical examination* » OR « *pain* » OR « *quality of life* »). Cette recherche a été limitée aux publications en langue française et anglaise en se focalisant sur les 10 dernières années.

Les articles ont été sélectionnés sur la base du titre, puis du résumé et enfin de l'article intégral. Ont été exclus les cas cliniques et les commentaires en privilégiant les revues systématiques, méta-analyses et essais contrôlés randomisés. Les références pertinentes à la fin de chaque article ont aussi été étudiées. Les niveaux de preuve des études ont été définis en utilisant la grille du CEBM Oxford (cf. chapitre méthodologie).

Facteurs de risque et endométriose

Alcool

Une méta-analyse de 2013 retrouve une association entre la consommation d'alcool et l'endométriose avec un risque relatif de 1,24 (IC 95 % : 1,12-1,36) (NP2) (3). Les risques relatifs pour les consommatrices occasionnelles, modérées / régulières et intensives étaient respectivement de 1,14 (IC 95 % : 0,86-1,52), 1,23 (IC 95 % : 1,08-1,40), et 1,19 (IC 95 % : 0,99-1,43) par rapport aux non-consommatrices d'alcool. Les auteurs soulignent que la consommation d'alcool pourrait être expliquée par la présence de douleurs secondaires à l'endométriose ou à un syndrome dépressif associé.

Tabac

Une méta-analyse de 2014, portant sur 38 études et 13 129 patientes, n'a pas retrouvé d'association entre tabagisme, quel que soit son intensité, et endométriose (NP2) (4).

Café

Une méta-analyse, publiée en 2014, portant sur huit études et 1 407 femmes, ne retrouvait pas d'association significative entre la consommation de caféine, quelle que soit sa dose, et le risque d'endométriose (NP2) (5).

Menstruations

Une revue systématique de la littérature et méta-analyse a étudié l'influence de l'âge des premières règles sur l'endométriose (NP2) (6). Cette méta-analyse retrouve une faible augmentation du risque d'endométriose en cas de premières règles précoces. Une étude prospective, portant sur 315 patientes dont 163 patientes endométriosiques, a retrouvé un volume menstruel plus élevé chez les patientes endométriosiques (NP3) (7).

Une autre méta-analyse portant sur 11 études cas-témoins (NP2) retrouve une augmentation du risque d'endométriose chez les patientes avec un cycle de 27 jours ou moins (OR = 1,22 (IC 95 % : 1,05-1,43). Le risque d'endométriose était diminué en cas de durée de cycles supérieure ou égale à 29 jours par rapport à celles avec un cycle de 29 jours ou plus (OR = 0,68 (IC 95 % : 0,48-0,96) (8).

D'autre part, l'endométriose est inversement associée à la multiparité, et ce d'autant plus que le nombre de grossesses est important (9).

Les consommations de caféine et de tabac ne sont pas associées au diagnostic d'endométriose (NP2). L'exposition aux règles (premières règles précoces, volume menstruel important, cycles courts) est associée à la présence d'endométriose (NP2).

Quelle particularité présente l'endométriose chez les adolescentes?

Une revue systématique de la littérature s'est intéressée à la prévalence de l'endométriose chez les adolescentes (10). Sur les 15 études sélectionnées, les auteurs retrouvaient une prévalence visuelle en cœlioscopie d'endométriose dans 75 % des cas chez les patientes avec des algies pelviennes chroniques résistantes au traitement et chez 70 % des adolescentes avec des dysménorrhées. Les auteurs concluaient qu'une surestimation de la prévalence et de la sévérité de la maladie pouvait être suspectée au vu de la qualité des études retenues, car il s'agissait principalement d'études rétrospectives, potentiellement soumises à des biais de sélection des cas intéressants d'endométriose (NP2). Au vu de l'analyse de la littérature, la conclusion de cette revue systématique était que la place du diagnostic précoce d'endométriose et les indications de la laparoscopie chez les adolescentes ne pouvaient être actuellement définies et nécessitaient de futures recherches (NP2).

Quel(s) signe(s) évocateur(s) d'endométriose doi(ven)t-il(s) être recherché(s) à l'interrogatoire?

Il n'est pas possible d'estimer de manière fiable la prévalence des différents symptômes chez les patientes endométriosiques. Ceci est expliqué par la disparité des symptômes chez les patientes endométriosiques, et en particulier pour les formes asymptomatiques, qui ne seront le plus souvent jamais diagnostiquées.

Pour les patientes endométriosiques symptomatiques, un interrogatoire minutieux peut permettre une orientation diagnostique. Les symptômes douloureux de l'endométriose profonde présentent des caractéristiques particulières qui les distinguent des douleurs d'autres origines (11). Ces douleurs peuvent être spécifiques de l'atteinte d'une localisation anatomique précise ou d'un organe précis par les implants profonds d'endométriose (12). Ces symptômes douloureux peuvent ainsi être qualifiés de « douleurs localisatrices ». Pour la majorité d'entre elles, ces douleurs sont provoquées par la mobilisation des organes affectés par les lésions d'endométriose profonde. Les principaux symptômes étudiés dans la littérature pour l'évaluation de l'efficacité des traitements sont les dysménorrhées et les dyspareunies (13). Il faut aussi souligner le fait que les études s'intéressant aux symptômes des patientes ont généralement été réalisées dans des centres spécialisés et que leur valeur en premier recours n'est pas connue.

Dysménorrhées

L'augmentation des dysménorrhées, de manière continue avec les règles, peut aider au diagnostic positif d'endométriose profonde, tout comme la topographie des douleurs (11). Dans une revue systématique des études observationnelles, il a été démontré l'existence d'une relation entre la présence de dysménorrhées intenses et l'existence d'une endométriose (NP2) (11). Les dysménorrhées sont le symptôme douloureux le plus précoce de l'endométriose profonde (NP4) (14). L'association entre les dysménorrhées et l'endométriose ne semble spécifique d'aucun type particulier d'endométriose ni d'aucune localisation particulière (NP2) (11). Cependant, la nature causale de l'association entre endométriose et dysménorrhée est suggérée par la mise en évidence d'une relation croissante linéaire entre l'intensité des dysménorrhées et la probabilité de diagnostiquer une endométriose. D'autre part, il semble exister une relation entre différents éléments caractérisant l'étendue de la maladie, et en particulier le degré d'infiltration du septum recto-vaginal et la fréquence ou l'intensité de la dysménorrhée (15).

Il existe une relation entre la présence de dysménorrhées intenses et l'endométriose (NP2).

Dyspareunies profondes

Dans une revue systématique de la littérature, il existe un lien entre les dyspareunies profondes et les lésions endométriosiques (NP2) (11). Ces dyspareunies profondes évoquent une atteinte des ligaments utéro-sacrés par l'endométriose pelvienne profonde (11). Une étude observationnelle multicentrique portant sur 931 patientes ayant rempli un questionnaire retrouve une prévalence de 56 % de dyspareunies profondes chez des patientes ayant eu un diagnostic d'endométriose (NP3) (16), chiffre corroboré par une étude observationnelle récente cas-témoins incluant 83 patientes avec de l'endométriose retrouvant 53 % de dyspareunies profonde chez celles-ci (NP4) (17). Dans une autre étude cas-témoins, le taux de dyspareunies profondes atteint 67 % en cas d'atteinte du septum recto-vaginal chez 100 patientes (NP4) (18).

Signes fonctionnels digestifs

Le signe digestif le plus évocateur d'endométriose profonde est la douleur à la défécation avec recrudescence menstruelle (NP2) (12) (19). Dans une revue de la littérature, ce signe est associé

à une atteinte vaginale postérieure avec une infiltration de l'aire postérieure recto-vaginale par l'endométriose (NP2) (11).

Signes fonctionnels urinaires

Les signes fonctionnels urinaires présents dans l'endométriose peuvent, dans certains cas, être interprétés comme des douleurs localisatrices (12). Il a été démontré prospectivement que l'utilisation d'un questionnaire de sept questions de signes fonctionnels urinaires non spécifiques permettait d'identifier les patientes avec une sensibilité de l'ordre de 90 % chez 14 patientes atteintes d'endométriose vésicale parmi 127 patientes opérées pour algies pelviennes chroniques présentant de l'endométriose (NP3) (20). L'hématurie est très inconstante chez les patientes avec atteinte urinaire, mais est pathognomonique quand elle est présente (NP4) (21) (22). Dans la série prospective de 14 patientes endométriosiques vésicales, Fedele retrouve 35 % de patientes avec des hématuries (NP3) (20).

D'autre part, force est de constater que des signes fonctionnels urinaires sont présents chez des patientes endométriosiques, même en l'absence de localisation vésicale (NP3) (23). Ces symptômes sont assez semblables à ceux rencontrés dans le syndrome de la vessie douloureuse. Il s'agit de la pollakiurie, l'urgenturie et la douleur "vésicale", douleur définie comme une douleur sus- ou rétro-pubienne ressentie lors du remplissage vésical et/ou persistant après la miction (24). Dans une revue systématique de la littérature portant sur 1 016 patientes dans neuf études incluant des patientes avec des algies pelviennes aiguës, la prévalence du syndrome de la vessie douloureuse est de 61 % (IC 95 % ; 58-64), de l'endométriose de 70 % (IC 95 % ; 67-73) et la coexistence des deux diagnostics de 48 % (IC 95 % ; 44-51)(NP2) (25).

Chez les patientes souffrant de douleurs pelviennes chroniques, il est recommandé de rechercher une endométriose profonde en cas de douleur à la défécation pendant les règles ou de dyspareunie profonde intense (Grade B).

Hypersensibilisation et endométriose

Parmi les patientes souffrant d'endométriose profonde, certaines présentent des tableaux complexes avec des douleurs et des dysfonctions associant une symptomatologie vésicale, digestive, musculaire, etc. Ce cortège de signes, en l'absence de lésions clairement identifiées, doit évoquer des phénomènes d'hypersensibilisation connus en cas d'endométriose (26, 27) (NP2), et l'interrogatoire ainsi que l'examen clinique sont ici primordiaux (28). Cette hypersensibilisation est un facteur amplificateur de la douleur qu'il faut prendre en compte (29, 30) (NP1). Il s'exprime par une discordance anatomo-clinique, l'expression de la douleur ou des dysfonctions (pollakiurie, dyschésie, dyspareunie, etc.) apparaissant souvent disproportionnée en intensité, localisation et durée par rapport aux lésions effectivement retrouvées (31-33) (NP2).

Le concept de sensibilisation, appliqué au pelvis, permet d'établir un modèle physiopathologique expliquant certaines de ces situations associées à l'endométriose, comme le syndrome de la vessie douloureuse, le syndrome urétral, les vulvodynies provoquées, le syndrome de l'intestin irritable (34-40). Il permet aussi d'identifier des facteurs de risque de douleurs chroniques postopératoires (41, 42) (NP2), et donc parfois de modifier la prise en charge de l'endométriose, en particulier en période périopératoire.

Cinq domaines doivent être investigués.

1- La sphère urologique, avec la recherche de troubles urinaires fonctionnels (pollakiurie, dysurie) et de signes d'hypersensibilité urinaire (douleurs au remplissage, soulagées par la miction, douleurs per- ou post-mictionnelles)(43) (NP2).

2- La sphère digestive, avec recherche de troubles fonctionnels ano-rectaux (diarrhée/constipation) et de signes d'hypersensibilité ano-rectale (douleurs soulagées par l'émission de gaz ou la défécation, douleurs per- ou post-défécatoires) (44-47) (NP2).

3- La sphère sexuelle, à modérer dans le contexte d'endométriose puisque la maladie elle-même est source de dyspareunie. On pourra néanmoins s'inquiéter de douleurs qui persistent longtemps après les rapports (plusieurs heures, voire plusieurs jours).

4- La sphère tégumentaire et myofasciale : on pourra rechercher une allodynie, une hyperpathie au contact des vêtements serrés, une vulvodynie provoquée qui témoignent d'une hypersensibilité cutanée et vulvaire (29, 48) (NP1).

Un syndrome myofascial est également associé dans 15 % des cas (30, 49-54), mais peut parfois être relativement simple à traiter par une prise en charge rééducative adaptée. Le muscle est alors victime, mais aussi coupable, puisque capable d'engendrer des douleurs secondaires neuropathiques (exemple des douleurs dans le territoire du nerf cutané postérieur de la cuisse en cas de point gâchette retrouvé sur le muscle piriforme).

Ces patientes ont souvent une hyperpathie ou de véritables points gâchettes retrouvés au niveau des muscles du périnée ou de la partie profonde des fesses (26) (NP2). Le toucher vaginal permettra de rechercher une tension douloureuse des faisceaux du muscle releveur de l'anus et des portions pelviennes des muscles obturateurs internes. Une tension douloureuse des muscles piriformes et des portions glutéales des muscles obturateurs internes pourra être recherchée en décubitus ventral. Ces douleurs peuvent être le témoin d'un syndrome myofascial régional, mais s'intègrent souvent dans le cadre de douleurs diffuses avec des points gâchettes extrapelviens évoquant un syndrome d'hypersensibilité centrale, de type fibromyalgique (55). L'hypersensibilisation musculo-squelettique peut également se manifester par l'apparition secondaire de dysfonctions intervertébrales mineures et projection de douleurs de la charnière thoraco-lombaire qui s'expriment au niveau de la région inguinale ou hypogastrique (56, 57). La recherche de ces dysfonctions se fera en décubitus ventral. Elles expliquent la persistance de certaines douleurs après prise en charge chirurgicale de l'endométriose (42). Ces phénomènes d'hypersensibilisation entretiennent le processus douloureux lié à l'endométriose.

5- La sphère « centrale ».

Ces phénomènes de sensibilisation interviennent le plus souvent sur des terrains à risque (fibromyalgie, SADAM, migraine, etc.) (58, 59) (NP2).

Il est recommandé de rechercher une symptomatologie évocatrice de sensibilisation chez les patientes atteintes d'endométriose douloureuse (Grade B).

Quels signes cliniques évocateurs d'endométriose doivent-ils être recherchés à l'examen clinique?

La valeur de l'examen de première ligne ne peut être déterminée car les données disponibles concernent des populations très sélectionnées de centres de références, le plus souvent réalisées par des opérateurs extrêmement expérimentés dans la prise en charge de l'endométriose. Dans une revue systématique de la littérature, les signes cliniques les plus souvent décrits dans les études portant sur l'endométriose sont : la visualisation de lésions bleutées vaginales à l'examen au spéculum, en particulier au niveau rétro-cervical et au niveau de la paroi vaginale postérieure, la palpation de nodules au niveau des ligaments utéro-sacrés ou du cul-de-sac de Douglas, une douleur à la mise en tension des ligaments utéro-sacrés, un utérus rétroversé ou des annexes fixées à l'examen et une douleur à la mobilisation utérine (NP2) (60).

L'examen au spéculum peut mettre en évidence des lésions mamelonnées bleutées caractéristiques au niveau du vagin. Il faut rechercher ces lésions, présentes dans 5 à 17 % des

séries, au niveau de l'aire rétro-cervicale et dans la partie supérieure de la paroi vaginale postérieure (NP3) (61, 62)

Les éléments de la palpation aux touchers pelviens ont une valeur prédictive positive diversement appréciée dans la littérature en fonction de la prévalence de la maladie et des différentes formes de la maladie. La recherche de ces signes doit être orientée par les données recueillies à l'interrogatoire. Le principal signe est l'existence de lésions nodulaires au toucher vaginal. Ces nodules se situent en général au niveau des ligaments utérosacrés et au niveau du cul-de-sac postérieur, témoignant soit d'une atteinte intravaginale, soit d'une atteinte de l'aire rétrocervicale ou du cul-de-sac de Douglas. La douleur à la palpation de ces nodules est en faveur de leur nature endométriosique (NP3) (61). Cet examen peut être complété par un toucher rectal lorsqu'il est suspecté une atteinte postérieure. La valeur de l'examen est variable selon la localisation et le type d'endométriose. Il existe peu de données publiées sur ces éléments diagnostiques, et même réalisé par un expert, les valeurs de la sensibilité pour le diagnostic de localisation endométriosique sur une série consécutive de 92 patientes de centre expert sont de 81,5 % pour le diagnostic d'endométriose en général, de 73,5 % pour le diagnostic d'endométriose des ligaments utéro-sacrés, de 50 % pour le vagin et de 18 % pour le septum recto-vaginal (NP3) (63). Une autre série prospective portant sur 83 patientes endométriosiques retrouve des sensibilités et spécificités de l'examen clinique respectivement de 50 % et 80 % pour le diagnostic d'endométriose des ligaments utéro-sacrés, de 73 % et 98 % pour les localisations vaginales et de 78 % et 98 % pour le septum recto-vaginal (NP3) (64). Il a été démontré que la valeur diagnostique de l'examen augmentait nettement en période de règles (NP2) (65).

Il n'existe pas de données sur l'examen clinique de première ligne pour le diagnostic d'endométriose profonde.

L'examen au spéculum peut mettre en évidence des lésions mamelonnées bleutées caractéristiques d'endométriose au niveau de l'aire rétrocervicale et à la partie supérieure de la paroi vaginale postérieure (NP3). Les valeurs de la sensibilité pour le diagnostic de localisation endométriosique par des cliniciens experts sont de 81,5 % pour le diagnostic d'endométriose en général, de 50 à 73,5 % pour le diagnostic d'endométriose des ligaments utéro-sacrés, de 50 % à 73 % pour le vagin et de 18 à 78 % pour le septum recto-vaginal (NP3).

En présence de symptômes évocateurs d'endométriose, un examen gynécologique orienté est recommandé, quand il est possible, incluant l'examen du cul-de-sac vaginal postérieur (Grade C).

Quel(s) questionnaire(s) de symptômes, de douleur et qualité de vie doi(ven)t-il(s) être utilisé(s) dans l'endométriose profonde?

Questionnaires de symptômes

Depuis le début des années 1990, plusieurs questionnaires ont été développés pour étudier les symptômes de l'endométriose dans les études épidémiologiques. Ces questionnaires explorent principalement trois domaines principaux : la dysménorrhée intense, la douleur pelvienne non menstruelle et la dyspareunie profonde (19,66-70) (71,72). Dans la version la plus récente de ces questionnaires, des symptômes gastro-intestinaux ont été ajoutés (73) (74, 75) (19). Ces questionnaires ont été principalement utilisés à des fins de recherche et n'ont pas été développés sur la base de la description qualitative de l'expérience douloureuse des patientes alors qu'il a été démontré une différence significative entre la description du médecin et celle des patientes (76). Cela peut expliquer le fait qu'une relation limitée entre les symptômes de la douleur et l'endométriose ait été retrouvée dans ces études (77,78).

Au début des années 2000, un questionnaire spécifiquement destiné à évaluer les symptômes de la douleur liée à l'endométriose en pratique clinique a été développé. La liste des symptômes provenait d'une revue exhaustive de la littérature et de la collecte rétrospective de données des

dossiers patientes. Les phrases du questionnaire ont ensuite été construites à partir d'entrevues orales avec des patientes ayant un diagnostic d'endométriose profonde confirmé. Le questionnaire comprenait des items pour évaluer l'intensité et la fréquence des dysménorrhées, des dyspareunies et des douleurs non menstruelles. L'intensité de chaque symptôme douloureux a été évaluée en fonction d'une échelle visuelle analogique de 10 cm (EVA). Les patientes ont également noté si des symptômes différents (des voies urinaires ou gastro-intestinales) se produisaient ou augmentaient pendant les menstruations, avec une évaluation semi-quantitative. Ce questionnaire a permis de construire un modèle de prédiction efficace d'endométriose profonde basé uniquement sur l'interrogatoire (NP3) (79). Dans ce questionnaire, la présence de douleurs à la défécation pendant les règles et de dyspareunies profondes sévères (EVA ≥ 8) permettent de diagnostiquer l'endométriose profonde postérieure avec une sensibilité de 74,5 % et une spécificité de 68,7 %. L'efficience de ce modèle est de 70,9 % de correctement classées entre groupe à haut risque (douleurs à la défécation pendant les règles ou dyspareunies profondes sévères) et groupe à bas risque (aucun des deux symptômes précédents).

Un autre questionnaire de symptômes douloureux de l'endométriose a été développé à partir de la perspective des patientes (« *Patient Reported Outcome* » (PRO) (80)). Ce questionnaire (*Endometriosis Pain and Bleeding Diary*) a été développé aux États-Unis avec des items provenant de la contribution des cliniciens et des résultats de plusieurs groupes de discussion et de trois séries itératives d'entretiens cognitifs avec des patientes atteintes d'endométriose (80). Ce questionnaire est composé de quatre dimensions : la dysménorrhée, la douleur pelvienne chronique, la dyspareunie et l'interférence de la douleur. La collecte des symptômes est basée sur un journal quotidien numérique permettant de recueillir le changement de la douleur au fil du temps, d'éviter le biais de la mémoire et de prendre en compte la cyclicité des symptômes (81). Cependant, cela en fait une échelle complexe à utiliser et qui n'est pas validée en langue française. L'utilité de cette échelle reste à démontrer par rapport aux échelles simples de la douleur.

Questionnaires de douleur

Une revue systématique de la littérature s'est intéressée aux échelles de douleurs dans l'évaluation des symptômes douloureux chez les patientes endométriosiques (82). Cette revue systématique de la littérature s'est intéressée à 258 études. L'échelle la plus fréquemment utilisée était l'échelle visuelle analogique (EVA) (NP1). L'EVA est une échelle d'utilisation simple et rapide, nécessitant peu de temps d'explication au patient et qui peut être répétée sans difficultés (83).

L'échelle numérique subjective (ENS) peut aussi être utilisée pour l'évaluation de la douleur. Elle présente l'avantage de ne pas nécessiter de support pour présenter l'échelle. Le patient doit attribuer un chiffre à l'intensité de sa douleur, 0 étant l'absence de douleur et 10 la douleur maximale imaginable. L'EVA et l'ENS sont les deux méthodes les plus adaptées pour la mesure de la douleur chez les patientes endométriosiques (NP1) (82). Elles peuvent être utilisées pour évaluer tous les types de douleur endométriosique (dysménorrhée, dyspareunie profonde, douleur pelvienne chronique cyclique, etc.). L'EVA a bénéficié, chez les patientes endométriosiques, d'une recherche de la différence minimale clinique importante (84). Cette étude portant sur 281 patientes avec endométriose prouvée, qui comparait placebo à un traitement de l'endométriose, a permis de conclure qu'une différence de 10 mm à l'EVA est appropriée pour traiter l'effet des traitements sur l'endométriose (NP3) (84).

Dans le cadre de l'évaluation de l'intensité de la douleur ou de l'évaluation de l'efficacité antalgique d'un traitement, il est recommandé d'utiliser une échelle pour mesurer l'intensité de la douleur (Grade A).

Questionnaires de Qualité de vie

La « qualité de vie liée à la santé », en anglais « *Health Related Quality of Life* » (HRQOL), est un concept qui regroupe cinq dimensions : la durée de la vie, les déficiences, les états fonctionnels, les perceptions, les opportunités sociales (85). Ces catégories sont reliées à la santé, dans la mesure où elles sont influencées par la santé, c'est-à-dire par l'atteinte organique ou psychologique, par le traitement ou la prise en charge. L'augmentation du nombre de pathologies chroniques et l'attention croissante du vécu du patient rendent ce concept d'HRQOL central dans la prise en charge (86).

Pour évaluer l'HRQOL, les méthodes traditionnelles cliniques ou radiologiques mesurant plutôt l'activité de la maladie paraissent inadéquates, et c'est la description du point de vue de la patiente appelé « *Patient Reported Outcome* » (PRO) qui permettra de refléter au mieux la qualité de vie liée à la santé de ces patientes. Cette dernière notion est renforcée par le fait que, dans le cas de l'endométriose particulièrement, deux patientes ayant exactement le même profil clinique n'auront peut-être pas du tout la même perception de leur qualité de vie (76). Les mesures PRO doivent faire partie de l'évaluation des répercussions de la maladie ou des traitements administrés, comme en attestent l'Agence américaine pour le médicament « *Food and Drug Administration* » (87) et les recommandations émises lors d'une séance de consensus internationale sur les douleurs chroniques et les essais cliniques (88).

Pour mesurer la HRQOL des patients, des outils appelés échelles de qualité de vie ont été créés. Une échelle de qualité de vie se présente sous la forme d'un questionnaire auto ou hétéro-administré, contenant un nombre variable de questions ouvertes ou fermées avec réponses quantitatives ou qualitatives, desquelles peut résulter éventuellement un ou plusieurs « scores », mesurant quantitativement l'état de santé dans le domaine étudié. Il existe désormais un très grand nombre d'échelles disponibles, dont les plus connues sont la SF-36, la NHP (*Nottingham Health Profile*) et le WHOQOL (*WHO Quality of Life Assessment*). Le choix d'un outil plutôt qu'un autre dépend du but de la mesure, d'où découle la distinction entre deux types d'instruments : les échelles génériques et les échelles spécifiques. Les échelles génériques donnent des informations sur l'état de santé et la qualité de vie, indépendamment du type de pathologie ou de la population étudiée (85) : elles vont chercher à intégrer le plus de paramètres possibles pour prendre en compte la personne dans sa globalité. Les échelles spécifiques sont, par définition, spécifiques à un certain de type de maladie ou à un type particulier de population, et permettent d'étudier plus finement la qualité de vie (89). L'attrait essentiel des échelles spécifiques est qu'elles présenteraient une plus grande sensibilité aux changements : cela correspond à la capacité à détecter des changements de l'HRQOL au cours du temps ou après un traitement.

En endométriose, le recours à une échelle de qualité de vie aura deux utilités :

- La recherche (évaluer l'impact de la maladie, tester des thérapeutiques, comparer des thérapeutiques, étude médico-économique) ;
- La pratique clinique (décision de traitement, adaptation du traitement, suivi de l'efficacité du traitement).

Depuis la première étude de Bodner *et coll.* qui retrouvait une meilleure sensibilité au changement d'une échelle spécifique « *condition specific questions* » comparée à la SF-36, au cours d'une étude évaluant l'impact de l'endométriose et les propriétés psychométriques de ces deux échelles (90), plusieurs échelles ont été utilisées dans le cadre de l'endométriose (tableau 1).

Une revue systématique a été menée en 2002 afin d'identifier l'impact de symptômes et des traitements sur la HRQOL et de réaliser un état des lieux sur les types d'échelles utilisées et leurs propriétés psychométriques (91). Au final, 46 études utilisaient une échelle de qualité de vie ; 34 un instrument standardisé (qui était dans 68 % des cas une échelle générique) ; et seulement deux questionnaires étaient créés selon un processus de type PRO. Elle concluait finalement à un manque d'outils appropriés pour la mesure de l'HRQOL dans l'endométriose (NP2). Une autre

revue systématique sur la mesure de la qualité de vie des patientes endométriosiques a porté sur 20 études menées de 1999 à 2006 : les échelles de qualité de vie génériques les plus employées étaient la SF-36, sa version courte SF-12 et l'EQ-5D, tandis que peu d'échelles utilisaient des instruments spécifiques (92).

Lors d'un congrès international organisé par l'Institut national de la santé américain (NIH), une revue des différentes échelles de qualité de vie utilisées dans l'endométriose a été présentée (81). Il en résulte que, si beaucoup d'études ont montré la forte validité de structure de la SF-36 et son utilité dans certaines conditions cliniques (93), il n'a pas été retrouvé de bonne corrélation entre cette échelle de qualité de vie et l'intensité des douleurs ou le recours aux médicaments chez les patientes atteintes d'endométriose.

La revue systématique menée par Gao *et coll.* suggérait que l'EHP-30 et sa version courte l'EHP-5 étaient les seuls outils spécifiques potentiellement pertinents, mais leur création très récente limitait le nombre d'études les employant (NP2) (92). L'EHP-30 démontrait une meilleure sensibilité aux changements que le SF-36 (94). Il s'agit d'une échelle répondant aux exigences de la mesure de qualité de vie des patientes (95), que ce soit pour la pratique quotidienne ou la recherche clinique (96), qui se démarque donc des échelles utilisées jusqu'à présent (97). Cependant, l'EHP-30 est une échelle longue qui peut s'avérer être peu pratique en routine comme en recherche. En effet, il a été rapporté que la mesure de l'état de santé était souvent limitée par la « consommation de temps » qu'elle engendre et par une difficulté d'interprétation par les praticiens (98). Ce questionnaire a bénéficié d'une validation psychométrique en langue francaise (99) et a montré son utilité pour évaluer le traitement (100). Par ailleurs, en recherche clinique, il a été constaté que la qualité des données pouvait être affectée lorsque les instruments qui recueillent de grandes quantités d'information sont utilisés (101). Une version courte est désormais disponible, l'« *Endometriosis Health Profile 5* » (EHP-5) (102). Cette forme courte du questionnaire a été développée (103) puis validée en français (NP3) (104).

Dans le cadre de la prise en charge de l'endométriose symptomatique, il est recommandé d'évaluer la qualité de vie (Grade C).

Quels symptômes doivent amener à des explorations complémentaires?

L'analyse de l'anamnèse et de l'examen clinique pourrait permettre un système de triage dans un algorithme diagnostique avant imagerie. Il n'a cependant pas été retrouvé dans la littérature de stratégie algorithmique globale basée sur l'interrogatoire et l'examen clinique avant examens complémentaires transposables aux patientes françaises. Peu de modèles diagnostiques, basés sur l'interrogatoire et l'examen clinique, ont été développés, et avec des valeurs diagnostiques discutables sur l'endométriose profonde (77) (19, 105). Certains y ont adjoint des critères biologiques tels que le dosage du CA125 (65), d'autres l'échographie avant même interrogatoire et examen clinique (105).

Le seul questionnaire diagnostique d'endométriose profonde, validé en langue française, est celui incluant la présence de douleurs à la défécation pendant les règles et de dyspareunies profondes sévères (EVA ≥ 8). Il permet le diagnostic d'endométriose profonde postérieure avec une sensibilité de 74,5 % et une spécificité de 68,7 %. L'efficience de ce modèle est de 70,9 % de correctement classées entre groupe à haut risque (douleurs à la défécation pendant les règles ou dyspareunies profondes sévères) et groupe à bas risque (aucun des deux symptômes précédents) (NP3) (79).

Comme nous l'avons vu précédemment dans le paragraphe sur les signes cliniques, l'examen clinique de première ligne n'a pas été évalué et les données dont nous disposons sont celles de centres experts (NP3) (61, 63, 64).

Deux études se sont intéressées au diagnostic d'endométriose profonde chez les patientes présentant un endométriome (106) (107). La première étude est une étude française portant sur

une série prospective d'endométrioses d'un centre expert portant sur 326 patientes avec endométriome, dont 164 associées à de l'endométriose profonde diagnostiquée chirurgicalement (106). Cette étude a permis de construire un score sur 53 points avec quatre items. La présence de dyspareunies profondes évaluées à plus de 5 sur une EVA ou de symptômes digestifs douloureux supérieure ou égale à 5 sur une EVA compte pour 18 points, une durée d'évolution de la douleur de plus de 2 ans amène 13 points, des dysménorrhées intenses 13 points et la présence d'une infertilité 9 points. En cas de score inférieur à 13, une patiente présentant un endométriome sera classée à bas risque de lésion d'endométriose profonde (risque = 10 % ; IC 95 % : 7-15) (NP3). Un score supérieur à 35 classera une patiente à haut risque de lésion d'endométriose profonde (risque = 88 % ; IC 95 % : 83-92) (NP3). La deuxième étude est une analyse rétrospective espagnole de 178 patientes opérées consécutivement d'endométriomes, dont 98 avec de l'endométriose profonde associée (107). Cette étude a permis de réaliser un nomogramme pour prédire la présence d'endométriose profonde présentant une sensibilité de 84 % (NP3). Les critères associés à l'endométriose profonde inclus dans le nomogramme sont l'absence de grossesse précédente (ORa = 4 ; IC 95 % : 1,4-11,1), un antécédent chirurgical de traitement d'endométriose (ORa = 10,2 ; IC 95% : 3,6-28,5) et une augmentation d'une unité du score EAPP (défini comme la moyenne des EVA mesurées pour les dysménorrhées, les dyschésies rectales, les dyspareunies profondes et les douleurs pelviennes) (ORa = 3,49 ; IC 95 % : 2,4-5,2).

En cas de consultation pour douleurs pelviennes chroniques ou suspicion d'endométriose, il est recommandé d'évaluer la douleur (intensité, retentissement) et de rechercher les symptômes évocateurs et localisateurs de l'endométriose (Grade B).

Les principaux symptômes évocateurs et localisateurs de l'endométriose sont :

- Les dysménorrhées intenses (évaluées par une intensité de 8 ou plus, un absentéisme fréquent, ou une résistance aux antalgiques de niveau 1) (NP2) ;
- Les dyspareunies profondes (NP2) ;
- Les douleurs à la défécation à recrudescence cataméniale (NP2) ;
- Les signes fonctionnels urinaires à recrudescence cataméniale (NP2) ;
- L'infertilité (NP2).

Chez les patientes souffrant de douleurs pelviennes chroniques, il est recommandé de rechercher une endométriose profonde en cas de douleur à la défécation pendant les règles ou de dyspareunie profonde intense (Grade B).

Références

1. Guo SW, Wang Y. The prevalence of endometriosis in women with chronic pelvic pain. Gynecologic and obstetric investigation. 2006;62(3):121-30. PubMed PMID: 16675908.

2. Gao X, Outley J, Botteman M, Spalding J, Simon JA, Pashos CL. Economic burden of endometriosis. Fertility and sterility. 2006 Dec;86(6):1561-72. PubMed PMID: 17056043.

3. Parazzini F, Cipriani S, Bravi F, Pelucchi C, Chiaffarino F, Ricci E, *et al.* A metaanalysis on alcohol consumption and risk of endometriosis. American journal of obstetrics and gynecology. 2013 Aug;209(2):106 e1-10. PubMed PMID: 23707678.

4. Bravi F, Parazzini F, Cipriani S, Chiaffarino F, Ricci E, Chiantera V, *et al.* Tobacco smoking and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. BMJ open. 2014 Dec 22;4(12):e006325. PubMed PMID: 25534211. Pubmed Central PMCID: 4275697.

5. Chiaffarino F, Bravi F, Cipriani S, Parazzini F, Ricci E, Vigano P, *et al.* Coffee and caffeine intake and risk of endometriosis: a meta-analysis. European journal of nutrition. 2014 Oct;53(7):1573-9. PubMed PMID: 24481690.

6. Nnoaham KE, Webster P, Kumbang J, Kennedy SH, Zondervan KT. Is early age at menarche a risk factor for endometriosis? A systematic review and meta-analysis of case-control studies. Fertility and sterility. 2012 Sep;98(3):702-12 e6. PubMed PMID: 22728052. Pubmed Central PMCID: 3502866.

7. Vercellini P, De Giorgi O, Aimi G, Panazza S, Uglietti A, Crosignani PG. Menstrual characteristics in women with and without endometriosis. Obstetrics and gynecology. 1997 Aug;90(2):264-8. PubMed PMID: 9241306.

8. Wei M, Cheng Y, Bu H, Zhao Y, Zhao W. Length of Menstrual Cycle and Risk of Endometriosis: A Meta-Analysis of 11 Case-Control Studies. Medicine. 2016 Mar;95(9):e2922. PubMed PMID: 26945395. Pubmed Central PMCID: 4782879.

9. Candiani GB, Danesino V, Gastaldi A, Parazzini F, Ferraroni M. Reproductive and menstrual factors and risk of peritoneal and ovarian endometriosis. Fertility and sterility. 1991 Aug;56(2):230-4. PubMed PMID: 2070851.

10. Janssen EB, Rijkers AC, Hoppenbrouwers K, Meuleman C, D'Hooghe TM. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review. Human reproduction update. 2013 Sep-Oct;19(5):570-82. PubMed PMID: 23727940.

11. Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. Human reproduction update. 2005 Nov-Dec;11(6):595-606. PubMed PMID: 16172113.

12. Fauconnier A, Chapron C, Dubuisson JB, Vieira M, Dousset B, Breart G. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. Fertility and sterility. 2002 Oct;78(4):719-26. PubMed PMID: 12372446.

13. Hirsch M, Duffy JM, Kusznir JO, Davis CJ, Plana MN, Khan KS, *et al.* Variation in outcome reporting in endometriosis trials: a systematic review. American journal of obstetrics and gynecology. 2016 Apr;214(4):452-64. PubMed PMID: 26778385.

14. Arruda MS, Petta CA, Abrao MS, Benetti-Pinto CL. Time elapsed from onset of symptoms to diagnosis of endometriosis in a cohort study of Brazilian women. Human reproduction. 2003 Apr;18(4):756-9. PubMed PMID: 12660267.

15. Chapron C, Fauconnier A, Dubuisson JB, Barakat H, Vieira M, Breart G. Deep infiltrating endometriosis: relation between severity of dysmenorrhoea and extent of disease. Human reproduction. 2003 Apr;18(4):760-6. PubMed PMID: 12660268.

16. De Graaff AA, D'Hooghe TM, Dunselman GA, Dirksen CD, Hummelshoj L, Consortium WE, *et al.* The significant effect of endometriosis on physical, mental and social wellbeing: results from an international cross-sectional survey. Human reproduction. 2013 Oct;28(10):2677-85. PubMed PMID: 23847114.

17. De Graaff AA, Van Lankveld J, Smits LJ, Van Beek JJ, Dunselman GA. Dyspareunia and depressive symptoms are associated with impaired sexual functioning in women with endometriosis, whereas sexual functioning in their male partners is not affected. Human reproduction. 2016 Nov;31(11):2577-86. PubMed PMID: 27619771.

18. Vercellini P, Somigliana E, Buggio L, Barbara G, Frattaruolo MP, Fedele L. "I can't get no satisfaction": deep dyspareunia and sexual functioning in women with rectovaginal endometriosis. Fertility and sterility. 2012 Dec;98(6):1503-11 e1. PubMed PMID: 22910685.

19. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Kennedy SH, Jenkinson C, Zondervan KT, World Endometriosis Research Foundation Women's Health Symptom Survey C. Developing symptom-based predictive models of endometriosis as a clinical screening tool: results from a multicenter study. Fertility and sterility. 2012 Sep;98(3):692-701 e5. PubMed PMID: 22657249. Pubmed Central PMCID: 3679490.

20. Fedele L, Bianchi S, Carmignani L, Berlanda N, Fontana E, Frontino G. Evaluation of a new questionnaire for the presurgical diagnosis of bladder endometriosis. Human reproduction. 2007 Oct;22(10):2698-701. PubMed PMID: 17704501.

21. Kumar S, Tiwari P, Sharma P, Goel A, Singh JP, Vijay MK, *et al.* Urinary tract endometriosis: Review of 19 cases. Urology annals. 2012 Jan;4(1):6-12. PubMed PMID: 22346093. Pubmed Central PMCID: 3271455.

22. Gabriel B, Nassif J, Trompoukis P, Barata S, Wattiez A. Prevalence and management of urinary tract endometriosis: a clinical case series. Urology. 2011 Dec;78(6):1269-74. PubMed PMID: 21962747.

23. Panel P, Huchon C, Estrade-Huchon S, Le Tohic A, Fritel X, Fauconnier A. Bladder symptoms and urodynamic observations of patients with endometriosis confirmed by laparoscopy. International urogynecology journal. 2016 Mar;27(3):445-51. PubMed PMID: 26415858.

24. Warren JW, Meyer WA, Greenberg P, Horne L, Diggs C, Tracy JK. Using the International Continence Society's definition of painful bladder syndrome. Urology. 2006 Jun;67(6):1138-42; discussion 42-3. PubMed PMID: 16765165. Pubmed Central PMCID: 1618824.

25. Tirlapur SA, Kuhrt K, Chaliha C, Ball E, Meads C, Khan KS. The 'evil twin syndrome' in chronic pelvic pain: a

systematic review of prevalence studies of bladder pain syndrome and endometriosis. International journal of surgery. 2013;11(3):233-7. PubMed PMID: 23419614.

26. Stratton P, Khachikyan I, Sinaii N, Ortiz R, Shah J. Association of chronic pelvic pain and endometriosis with signs of sensitization and myofascial pain. Obstet Gynecol. 2015 Mar;125(3):719-28. PubMed PMID: 25730237. Pubmed Central PMCID: PMC4347996.

27. Hoffman D. Central and peripheral pain generators in women with chronic pelvic pain: patient centered assessment and treatment. Curr Rheumatol Rev. 2015;11(2):146-66. PubMed PMID: 26088216.

28. Rigaud J, Delavierre D, Sibert L, Labat JJ. [Clinical interview and clinical examination of patients with chronic pelvic and perineal pain]. Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie. 2010 Nov;20(12):897-904. PubMed PMID: 21056363. Interrogatoire et examen clinique d'un patient ayant des douleurs pelviperineales chroniques.

29. Ploteau S, Labat JJ, Riant T, Levesque A, Robert R, Nizard J. New concepts on functional chronic pelvic and perineal pain: pathophysiology and multidisciplinary management. Discovery medicine. 2015 Mar;19(104):185-92. PubMed PMID: 25828522.

30. Aredo JV, Heyrana KJ, Karp BI, Shah JP, Stratton P. Relating Chronic Pelvic Pain and Endometriosis to Signs of Sensitization and Myofascial Pain and Dysfunction. Semin Reprod Med. 2017 Jan;35(1):88-97. PubMed PMID: 28049214.

31. Hsu AL, Sinaii N, Segars J, Nieman LK, Stratton P. Relating pelvic pain location to surgical findings of endometriosis. Obstet Gynecol. 2011 Aug;118(2 Pt 1):223-30. PubMed PMID: 21775836. Pubmed Central PMCID: PMC3155822.

32. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, Pietropaolo G, Consonni D, Crosignani PG. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. Hum Reprod. 2007 Jan;22(1):266-71. PubMed PMID: 16936305.

33. Yosef A, Allaire C, Williams C, Ahmed AG, Al-Hussaini T, Abdellah MS, *et al.* Multifactorial contributors to the severity of chronic pelvic pain in women. Am J Obstet Gynecol. 2016 Dec;215(6):760 e1- e14. PubMed PMID: 27443813.

34. McCormack WM. Two urogenital sinus syndromes. Interstitial cystitis and focal vulvitis. The Journal of reproductive medicine. 1990 Sep;35(9):873-6. PubMed PMID: 2231561.

35. Pang X, Boucher W, Triadafilopoulos G, Sant GR, Theoharides TC. Mast cell and substance P-positive nerve involvement in a patient with both irritable bowel syndrome and interstitial cystitis. Urology. 1996 Mar;47(3):436-8. PubMed PMID: 8633418.

36. Whitehead WE, Palsson O, Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications? Gastroenterology. 2002 Apr;122(4):1140-56. PubMed PMID: 11910364.

37. Simon LJ, Landis JR, Erickson DR, Nyberg LM. The Interstitial Cystitis Data Base Study: concepts and preliminary baseline descriptive statistics. Urology. 1997 May;49(5A Suppl):64-75. PubMed PMID: 9146004.

38. Chung MK, Chung RR, Gordon D, Jennings C. The evil twins of chronic pelvic pain syndrome: endometriosis and interstitial cystitis. JSLS : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons. 2002 Oct-Dec;6(4):311-4. PubMed PMID: 12500828. Pubmed Central PMCID: 3043443.

39. Rodriguez MA, Afari N, Buchwald DS, National Institute of D, Digestive, Kidney Diseases Working Group on Urological Chronic Pelvic P. Evidence for overlap between urological and nonurological unexplained clinical conditions. The Journal of urology. 2009 Nov;182(5):2123-31. PubMed PMID: 19758633. Pubmed Central PMCID: 2957306.

40. Gardella B, Porru D, Ferdeghini F, Martinotti Gabellotti E, Nappi RE, Rovereto B, *et al.* Insight into urogynecologic features of women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. European urology. 2008 Nov;54(5):1145-51. PubMed PMID: 18276064.

41. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. Lancet. 2006 May 13;367(9522):1618-25. PubMed PMID: 16698416.

42. Riant T, Rigaud J, Delavierre D, Sibert L, Labat JJ. [Predictive factors and prevention of chronic postoperative pelvic and perineal pain]. Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie. 2010 Nov;20(12):1145-57. PubMed PMID: 21056397. Facteurs predictifs et prevention des douleurs pelviperineales chroniques postoperatoires.

43. Chung MK, Chung RP, Gordon D. Interstitial cystitis and endometriosis in patients with chronic pelvic pain: The "Evil Twins" syndrome. JSLS. 2005 Jan-Mar;9(1):25-9. PubMed PMID: 15791965. Pubmed Central PMCID: PMC3015562.

44. Elsenbruch S, Rosenberger C, Enck P, Forsting M, Schedlowski M, Gizewski ER. Affective disturbances modulate the neural processing of visceral pain stimuli in irritable bowel syndrome: an fMRI study. Gut. 2010 Apr;59(4):489-95. PubMed PMID: 19651629.

45. Liao CH, Lin HC, Huang CY. Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome is associated with Irritable Bowel Syndrome: A Population-based Study. Sci Rep. 2016 May 26;6:26939. PubMed PMID: 27225866. Pubmed Central PMCID: PMC4880941.

46. Vermeulen W, De Man JG, Pelckmans PA, De Winter BY. Neuroanatomy of lower gastrointestinal pain disorders. World J Gastroenterol. 2014 Jan 28;20(4):1005-20. PubMed PMID: 24574773. Pubmed Central PMCID: PMC3921524.

47. Bharucha AE, Lee TH. Anorectal and Pelvic Pain. Mayo Clin Proc. 2016 Oct;91(10):1471-86. PubMed PMID: 27712641. Pubmed Central PMCID: PMC5123821.

48. Jarrell J, Arendt-Nielsen L. Allodynia and Dysmenorrhea. J Obstet Gynaecol Can. 2016 Mar;38(3):270-4. PubMed PMID: 27106198.

49. K. C. Myofascial syndromes. Chronic Pelvic Pain: an Integrated Approach. Steege J, Metzger D, Levy B ed1998. p. 251-66.

50. Prendergast SA, Weiss JM. Screening for musculoskeletal causes of pelvic pain. Clinical obstetrics and gynecology. 2003 Dec;46(4):773-82. PubMed PMID: 14595218.

51. Doggweiler-Wiygul R. Urologic myofascial pain syndromes. Current pain and headache reports. 2004 Dec;8(6):445-51. PubMed PMID: 15509457.

52. Doggweiler-Wiygul R, Wiygul JP. Interstitial cystitis, pelvic pain, and the relationship to myofascial pain and dysfunction: a report on four patients. World journal of urology. 2002 Nov;20(5):310-4. PubMed PMID: 12522588.

53. Anderson RU, Sawyer T, Wise D, Morey A, Nathanson BH. Painful myofascial trigger points and pain sites in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. The Journal of urology. 2009 Dec;182(6):2753-8. PubMed PMID: 19837420.

54. Montenegro ML, Gomide LB, Mateus-Vasconcelos EL, Rosa-e-Silva JC, Candido-dos-Reis FJ, Nogueira AA, *et al.* Abdominal myofascial pain syndrome must be considered in the differential diagnosis of chronic pelvic pain. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2009 Nov;147(1):21-4. PubMed PMID: 19628327.

55. Clauw DJ, Schmidt M, Radulovic D, Singer A, Katz P, Bresette J. The relationship between fibromyalgia and interstitial cystitis. Journal of psychiatric research. 1997 Jan-Feb;31(1):125-31. PubMed PMID: 9201654.

56. Maigne R. Low back pain of thoracolumbar origin. Archives of physical medicine and rehabilitation. 1980 Sep;61(9):389-95. PubMed PMID: 6448030.

57. Maigne R. [The thoraco-lumbar junction syndrome. Low-back pain, pseudo-visceral pain, pseudo-hip pain and pseudo-pubic pain (author's transl)]. La semaine des hopitaux : organe fonde par l'Association d'enseignement medical des hopitaux de Paris. 1981 Mar 18-25;57(11-12):545-54. PubMed PMID: 6261333. Le syndrome de la charniere dorso-lombaire. Lombalgies basses, douleurs pseudo-viscerales, pseudo-douleurs de hanche, pseudo-tendinite des adducteurs.

58. Albrecht PJ, Rice FL. Fibromyalgia syndrome pathology and environmental influences on afflictions with medically unexplained symptoms. Rev Environ Health. 2016 Jun 01;31(2):281-94. PubMed PMID: 27105483.

59. Kaya S, Hermans L, Willems T, Roussel N, Meeus M. Central sensitization in urogynecological chronic pelvic pain: a systematic literature review. Pain Physician. 2013 Jul-Aug;16(4):291-308. PubMed PMID: 23877446.

60. Riazi H, Tehranian N, Ziaei S, Mohammadi E, Hajizadeh E, Montazeri A. Clinical diagnosis of pelvic endometriosis: a scoping review. BMC women's health. 2015 May 08;15:39. PubMed PMID: 25952159. Pubmed Central PMCID: 4450847.

61. Chapron C, Dubuisson JB, Pansini V, Vieira M, Fauconnier A, Barakat H, *et al.* Routine clinical examination is not sufficient for diagnosing and locating deeply infiltrating endometriosis. The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists. 2002 May;9(2):115-9. PubMed PMID: 11960033.

62. Panel P, Renouvel F. [Management of endometriosis: clinical and biological assessment]. Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction. 2007 Apr;36(2):119-28. PubMed PMID: 17276015. Prise en charge de l'endometriose: evaluation clinique et biologique.

63. Bazot M, Lafont C, Rouzier R, Roseau G, Thomassin-Naggara I, Darai E. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. Fertility and sterility. 2009 Dec;92(6):1825-33. PubMed PMID: 19019357.

64. Hudelist G, Ballard K, English J, Wright J, Banerjee S, Mastoroudes H, *et al.* Transvaginal sonography *vs*. clinical examination in the preoperative diagnosis of deep infiltrating endometriosis. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2011 Apr;37(4):480-7. PubMed PMID: 21433168.

65. Koninckx PR, Meuleman C, Oosterlynck D, Cornillie FJ. Diagnosis of deep endometriosis by clinical examination during menstruation and plasma CA-125 concentration. Fertility and sterility. 1996 Feb;65(2):280-7. PubMed PMID: 8566249.

66. Mahmood TA, Templeton AA, Thomson L, Fraser C. Menstrual symptoms in women with pelvic endometriosis. British journal of obstetrics and gynaecology. 1991 Jun;98(6):558-63. PubMed PMID: 1873245.

67. Forman RG, Robinson JN, Mehta Z, Barlow DH. Patient history as a simple predictor of pelvic pathology in subfertile women. Human reproduction. 1993 Jan;8(1):53-5. PubMed PMID: 8458926.

68. Fedele L, Bianchi S, Bocciolone L, Di Nola G, Parazzini F. Pain symptoms associated with endometriosis. Obstetrics and gynecology. 1992 May;79(5 (Pt 1)):767-9. PubMed PMID: 1565363.

69. Gruppo Italiano per lo Studio dE. Relationship between stage, site and morphological characteristics of pelvic endometriosis and pain. Human reproduction. 2001 Dec;16(12):2668-71. PubMed PMID: 11726593.

70. Vercellini P, Trespidi L, De Giorgi O, Cortesi I, Parazzini F, Crosignani PG. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. Fertility and sterility. 1996 Feb;65(2):299-304. PubMed PMID: 8566252.

71. Porpora MG, Koninckx PR, Piazze J, Natili M, Colagrande S, Cosmi EV. Correlation between endometriosis and pelvic pain. The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists. 1999 Nov;6(4):429-34. PubMed PMID: 10548700.

72. Zondervan KT, Yudkin PL, Vessey MP, Jenkinson CP, Dawes MG, Barlow DH, *et al.* Chronic pelvic pain in the community--symptoms, investigations, and diagnoses. American journal of obstetrics and gynecology. 2001 May;184(6):1149-55. PubMed PMID: 11349181.

73. Anaf V, Simon P, El Nakadi I, Simonart T, Noel J, Buxant F. Impact of surgical resection of rectovaginal pouch of douglas endometriotic nodules on pelvic pain and some elements of patients' sex life. The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists. 2001 Feb;8(1):55-60. PubMed PMID: 11172115.

74. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Portuese A, Raffaelli R. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. Fertility and sterility. 2001 Mar;75(3):485-8. PubMed PMID: 11239528.

75. Maroun P, Cooper MJ, Reid GD, Keirse MJ. Relevance of gastrointestinal symptoms in endometriosis. The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology. 2009 Aug;49(4):411-4. PubMed PMID: 19694698.

76. Fauconnier A, Staraci S, Huchon C, Roman H, Panel P, Descamps P. Comparison of patient- and physician-based descriptions of symptoms of endometriosis: a qualitative study. Human reproduction. 2013 Oct;28(10):2686-94. PubMed PMID: 23900205.

77. Ballard K, Lane H, Hudelist G, Banerjee S, Wright J. Can specific pain symptoms help in the diagnosis of endometriosis? A cohort study of women with chronic pelvic

pain. Fertility and sterility. 2010 Jun;94(1):20-7. PubMed PMID: 19342028.

78. Stratton P, Berkley KJ. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications. Human reproduction update. 2011 May-Jun;17(3):327-46. PubMed PMID: 21106492. Pubmed Central PMCID: 3072022.

79. Chapron C, Barakat H, Fritel X, Dubuisson JB, Breart G, Fauconnier A. Presurgical diagnosis of posterior deep infiltrating endometriosis based on a standardized questionnaire. Human reproduction. 2005 Feb;20(2):507-13. PubMed PMID: 15567874.

80. Deal LS, DiBenedetti DB, Williams VS, Fehnel SE. The development and validation of the daily electronic Endometriosis Pain and Bleeding Diary. Health and quality of life outcomes. 2010 Jul 02;8:64. PubMed PMID: 20598144. Pubmed Central PMCID: 2908571.

81. Vincent K, Kennedy S, Stratton P. Pain scoring in endometriosis: entry criteria and outcome measures for clinical trials. Report from the Art and Science of Endometriosis meeting. Fertility and sterility. 2010 Jan;93(1):62-7. PubMed PMID: 18990378. Pubmed Central PMCID: 2940106.

82. Bourdel N, Alves J, Pickering G, Ramilo I, Roman H, Canis M. Systematic review of endometriosis pain assessment: how to choose a scale? Human reproduction update. 2015 Jan-Feb;21(1):136-52. PubMed PMID: 25180023.

83. Huskisson EC. Measurement of pain. Lancet. 1974 Nov 09;2(7889):1127-31. PubMed PMID: 4139420.

84. Gerlinger C, Schumacher U, Faustmann T, Colligs A, Schmitz H, Seitz C. Defining a minimal clinically important difference for endometriosis-associated pelvic pain measured on a visual analog scale: analyses of two placebo-controlled, randomized trials. Health and quality of life outcomes. 2010 Nov 24;8:138. PubMed PMID: 21106059. Pubmed Central PMCID: 3002916.

85. Patrick DL, Deyo RA. Generic and disease-specific measures in assessing health status and quality of life. Medical care. 1989 Mar;27(3 Suppl):S217-32. PubMed PMID: 2646490.

86. Higginson IJ, Carr AJ. Measuring quality of life: Using quality of life measures in the clinical setting. Bmj. 2001 May 26;322(7297):1297-300. PubMed PMID: 11375237. Pubmed Central PMCID: 1120388.

87. Acquadro C, Berzon R, Dubois D, Leidy NK, Marquis P, Revicki D, *et al.* Incorporating the patient's perspective into drug development and communication: an ad hoc task force report of the Patient-Reported Outcomes (PRO) Harmonization Group meeting at the Food and Drug Administration, February 16, 2001. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2003 Sep-Oct;6(5):522-31. PubMed PMID: 14627058.

88. Turk DC, Dworkin RH, Burke LB, Gershon R, Rothman M, Scott J, *et al.* Developing patient-reported outcome measures for pain clinical trials: IMMPACT recommendations. Pain. 2006 Dec 05;125(3):208-15. PubMed PMID: 17069973.

89. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. Annals of internal medicine. 1993 Apr 15;118(8):622-9. PubMed PMID: 8452328.

90. Bodner CH, Garratt AM, Ratcliffe J, Macdonald LM, Penney GC. Measuring health-related quality of life outcomes in women with endometriosis--results of the Gynaecology Audit Project in Scotland. Health bulletin. 1997 Mar;55(2):109-17. PubMed PMID: 9330499.

91. Jones GL, Kennedy SH, Jenkinson C. Health-related quality of life measurement in women with common benign gynecologic conditions: a systematic review. American journal of obstetrics and gynecology. 2002 Aug;187(2):501-11. PubMed PMID: 12193950.

92. Gao X, Yeh YC, Outley J, Simon J, Botteman M, Spalding J. Health-related quality of life burden of women with endometriosis: a literature review. Current medical research and opinion. 2006 Sep;22(9):1787-97. PubMed PMID: 16968582.

93. Stull DE, Wasiak R, Kreif N, Raluy M, Colligs A, Seitz C, *et al.* Validation of the SF-36 in patients with endometriosis. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2014 Feb;23(1):103-17. PubMed PMID: 23851974. Pubmed Central PMCID: 3929048.

94. Jones G, Jenkinson C, Kennedy S. Evaluating the responsiveness of the Endometriosis Health Profile Questionnaire: the EHP-30. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2004 Apr;13(3):705-13. PubMed PMID: 15130032.

95. Shoebotham A, Coulson NS. Therapeutic Affordances of Online Support Group Use in Women With Endometriosis. Journal of medical Internet research. 2016 May 09;18(5):e109. PubMed PMID: 27160641. Pubmed Central PMCID: 4877503.

96. Khong SY, Lam A, Luscombe G. Is the 30-item Endometriosis Health Profile (EHP-30) suitable as a self-report health status instrument for clinical trials? Fertility and sterility. 2010 Oct;94(5):1928-32. PubMed PMID: 20189557.

97. Fourquet J, Baez L, Figueroa M, Iriarte RI, Flores I. Quantification of the impact of endometriosis symptoms on health-related quality of life and work productivity. Fertility and sterility. 2011 Jul;96(1):107-12. PubMed PMID: 21621771. Pubmed Central PMCID: 3129383.

98. Coste J, Guillemin F, Pouchot J, Fermanian J. Methodological approaches to shortening composite measurement scales. Journal of clinical epidemiology. 1997 Mar;50(3):247-52. PubMed PMID: 9120523.

99. 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. Journal of gynecology obstetrics and human reproduction. 2017 Mar;46(3):235-42. PubMed PMID: 28403920.

100. Selvi Dogan F, Cottenet J, Douvier S, Sagot P. [Quality of life after deep pelvic endometriosis surgery: Evaluation of a French version of the EHP-30]. Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction. 2016 Mar;45(3):249-56. PubMed PMID: 26142209. Qualite de vie apres chirurgie de l'endometriose pelvienne profonde : evaluation d'une version francaise de l'EHP-30.

101. Doward LC, Meads DM, Thorsen H. Requirements for quality of life instruments in clinical research. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2004 Sep-Oct;7 Suppl 1:S13-6. PubMed PMID: 15367238.

102. Jones G, Jenkinson C, Kennedy S. Development of the Short Form Endometriosis Health Profile Questionnaire: the EHP-5. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2004 Apr;13(3):695-704. PubMed PMID: 15130031.

103. Renouvel F, Fauconnier A, Pilkington H, Panel P. [Linguistic adaptation of the endometriosis health profile 5: EHP 5]. Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction. 2009 Sep;38(5):404-10. PubMed PMID: 19589647. Adaptation linguistique de l'endometriosis health profile 5 : EHP 5.

104. Aubry G, Panel P, Thiollier G, Huchon C, Fauconnier A. Measuring health-related quality of life in women with endometriosis: comparing the clinimetric properties of the Endometriosis Health Profile-5 (EHP-5) and the EuroQol-5D (EQ-5D). Human reproduction. 2017 Apr 04:1-12. PubMed PMID: 28383700.

105. Eskenazi B, Warner M, Bonsignore L, Olive D, Samuels S, Vercellini P. Validation study of nonsurgical diagnosis of endometriosis. Fertility and sterility. 2001 Nov;76(5):929-35. PubMed PMID: 11704113.

106. Lafay Pillet MC, Huchon C, Santulli P, Borghese B, Chapron C, Fauconnier A. A clinical score can predict associated deep infiltrating endometriosis before surgery for an endometrioma. Human reproduction. 2014 Aug;29(8):1666-76. PubMed PMID: 24903201.

107. Perello M, Martinez-Zamora MA, Torres X, Munros J, Llecha S, De Lazzari E, *et al.* Markers of deep infiltrating endometriosis in patients with ovarian endometrioma: a predictive model. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2017 Feb;209:55-60. PubMed PMID: 26688210.

Tableau 1. Revue des études ayant utilisé une échelle de qualité de vie en endométriose

Premier auteur	Année	Nom du questionnaire	Type de questionnaire	Type d'étude
Chauvet	2017	EHP-30	Spécifique	psychométrique
Aubry	2017	EHP-5	Spécifique	psychométrique
Fauconnier	2016	EHP-5	Spécifique	psychométrique
De la Hera-Lazaro	2016	EHP-5 et EVA	les deux	clinique
Sagot	2015	EHP-30	Spécifique	clinique
Selcuk	2015	EHP-5	Spécifique	psychométrique
Minas	2014	EHP-5	Spécifique	clinique
Stull	2014	SF-36	Spécifique	psychométrique
Maiorana	2012	EHP-30 et SF 36	les deux	psychométrique
Van de Burgt	2011	EHP-30	Spéficique	psychométrique
Goshtasebi	2011	EHP-5	Spéficique	psychométrique
Nnoaham	2011	SF-36	Générique	psychométrique
Souza	2011	World Health Organization Qualityf of Life Assessment Bref (WHOQOL-bref)	Générique	psychométrique
Meuleman	2011	EHP-30	Spéficique	clinique
Fourquet	2011	SF-12 et EHP-5	les deux	psychométrique
Khong	2009	EHP-30	Spécifique	psychométrique
Mengarda	2008	EHP-30	Spécifique	psychométrique
Jenkinson	2008	EHP-30	Spécifique	psychométrique
Chene	2008	SF-36	Générique	épidemiologique
Dubernard	2008	SF-36	Générique	clinique
Sesti	2007	SF-36	Générique	clinique
Lyons	2006	SF-12 et EQ-5D	les deux	clinique
Laursen	2005	SF-36	Générique	clinique
Petta	2005	Psychological General Weel being Index questionnaire (PGWBI)	Générique	clinique
Abbott	2004	SF-12 et EQ-5D	les deux	clinique
Ford	2004	EQ-5D	Générique	clinique
Marques	2004	SF-36	Générique	psychométrique
Zupi	2004	SF-36	Générique	clinique
Abbott	2004	SF-12 et EQ-5D	les deux	clinique
Vercellini	2003	SF-36	Générique	clinique
Bergquist	2001	Nottingham Health Profile	Générique	clinique

Premier auteur	Année	Nom du questionnaire	Type de questionnaire	Type d'étude
Jones	2001	EHP-30	Spécifique	psychométrique
Garry	2000	SF-12 et EQ-5D	les deux	clinique
Miller	2000	SF-36	Générique	clinique
Zhao	1999	Condition specific questions	Spécifique	clinique
Bodner	1997	Condition specific questionnaire	Spécifique	clinique

3. Performances et critères de qualité de l'IRM, du colo-scanner, de l'entéro-IRM/CT pour le diagnostic d'endométriose pelvienne

RPC CNGOF-HAS

Chapitre 1 : IRM PELVIENNE

Recherche documentaire

Étape 1 (1980-2017)

Endometriosis"[Mesh] OR Endometriosis[Title] OR endometrioma*[Title] OR endometriosic[Title] NOT ("Rodentia"[Mesh] OR Rat*[TI] OR mice[TI] OR baboon*[TI]) AND ("Endometriosis/diagnosis"[MESH] OR "Endometriosis/ultrasonography"[MESH] OR "Endometriosis/complications"[MESH] OR "Diagnosis"[Majr] OR "Signs and Symptoms"[Majr] OR "Physical Examination"[Majr] OR "CA-125 Antigen"[Majr] OR non-invasive test*[TI] OR diagnosis[TI] OR Diagnostic[TI] OR ultrasound[TI] OR sonography[TI] OR ultrasonography[TI] OR magnetic resonance imaging[TI] OR MRI[TI] OR MR imaging[TI] OR Tomography[TI] OR Laparoscopy[Majr] OR "Endoscopy"[Majr] OR laparoscopy[TI] OR laparoscopic[TI] OR Endoscopy[TI] OR "Dyspareunia"[Majr] OR Pain[Majr] OR pain[TI] OR Dyspareunia[TI] OR Dysmenorrhea[TI] OR Infertility, Female[Majr] OR "Quality of Life"[Majr] OR Quality of Life[TI] OR biomarker*[TI] OR scale*[TI] OR questionnaire*[TI])

AND

(metaanalysis*[TI] OR meta-analysis*[TI] OR meta analysis[TI] OR systematic review*[TI] OR systematic overview*[TI] OR systematic literature review*[TI] OR systematical review*[TI] OR systematical overview*[TI] OR systematic literature review*[TI] OR systematic literature search[TI] OR meta-analysis[PT] OR cochrane database syst rev[TA])

↓

111 publications dont quatre traitent de l'IRM, du colo-CT ou entéro-CT/IRM

Étape 2 (Période 2002-2017)

("Endometriosis"[Mesh] OR Endometriosis [Title] OR endometrioma*[Title] OR endometriosic[Title] NOT ("Rodentia"[Mesh] OR Rat*[TI] OR mice[TI] OR baboon*[TI])) AND (Endometriosis/diagnosis"[MESH] OR "Diagnosis"[Majr] OR magnetic resonance imaging[TI] OR MRI[TI] OR MR imaging[TI] OR Tomography[TI])

↓

203 publications

Exclusion : *Review* (n = 48), population < 50 patientes (n = 39), PETCT (n = 5), publications ni de langue francaise ou anglaise (n = 6), *Case report* n = 26, sujet portant sur l'adénomyose interne (n = 33), réponses à) l'éditeur (n = 4)

Soit 41 publications.

Ainsi, 45 articles satisfaisaient à la méthode de référence.

Méthodologie de classement des études diagnostiques

Pour ces recommandations, ont été utilisés les critères d'Oxford tels que définis ci-après :

NP1 : Revue systématique d'études transversales menées en aveugle et utilisant un standard de référence appliqué de manière constante.

NP2 : Étude transversale menée en aveugle et utilisant un standard de référence appliqué de manière constante.

NP3 : Série de cas à recrutement non consécutif ou étude transversale sans standard de référence appliqué de manière constante.

NP4 : Étude cas-témoins ou étude avec un standard de référence non indépendant ou de faible qualité. *

La *Oxford CEBM Levels of Evidence* (2011) a été conçue pour aider les cliniciens à répondre à des questions cliniques précises, mais elle n'est pas destinée explicitement à la rédaction de recommandations qui nécessitent une approche plus globale (autres traitements ou autres techniques, extrapolation à la population générale, effets secondaires, etc.)

Et en ce qui concerne la gradation des recommandations, au sein d'un document, elle doit être la même, que les recommandations soient d'ordre thérapeutique ou diagnostique, même si elle peut se fonder sur plusieurs échelles de niveau de preuve des études.

1.1 PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DE L'IRM

1.1.1 Globale (endométriose pelvienne présente *versus* non)

La première description exhaustive de la valeur diagnostique de l'IRM pelvienne pour le diagnostic d'endométriose pelvienne a été réalisée en 2004 sur une série prospective bicentrique de 195 patientes avec preuve histologique au minimum sur un site (étude *princeps*) (NP2) et démontrait, pour une équipe spécialisée, une excellente performance diagnostique de cette techique, avec des valeurs de sensibilité et de spécificité de 90 % (93/103) et 91 % (84/92) respectivement (1).

Une méta-analyse, publiée 10 ans plus tard et regroupant 20 études (15 prospectives et cinq rétrospectives) incluant 1 819 patients, avec également comme *gold standard* une preuve histologique de la maladie (NP2 et NP3) a confirmé ces données. Avec une prévalence de la maladie de 20 % (365/1819) dans cette population, la sensibilité globale de l'IRM était de 83 % (95 % CI 78–86) pour une spécificité de 90 % (95 % CI 87–93) (2).

1.1.2 Par Site

La valeur diagnostique de l'IRM pelvienne est variable en fonction des sites anatomiques considérés. Dans une étude rétrospective portant sur 152 patientes, la valeur des signes d'endométriose pelvienne en IRM pelvienne est très variable en fonction des localisations considérées, avec des scores de vraisemblance positifs allant de 2,9 pour l'atteinte péritonéale superficielle à 15,1 pour l'atteinte vésicale. Entre ces valeurs se situaient celles des atteintes du vagin, du rectosigmoïde, des ligaments utérosacrés et des ovaires (3).

1.1.2.1 Atteinte ovarienne

Un endométriome ovarien est un kyste présentant un hypersignal T1 franc, un signal T2 variable (possiblement un hyposignal appelé *shading*) (Figure 1). En appliquant ce critère, la sensibilité de l'IRM est de 98 %, la spécificité de 87 % et la performance diagnostique de 0,93 dans l'étude *princeps* comportant 195 patientes dont 120 étaient porteuses d'endométriomes ovariens (NP2) (1).

La paroi d'un endométriome est avasculaire, et ce kyste peut présenter des caillots en hyposignal T2 spécifiques qui permettent de le différencier du kyste lutéal hémorragique (4).

Sur une étude prospective consécutive monocentrique de 56 patientes, l'endométriome présente un signal T2 plus bas, un signal T1 plus élevé et un ADC plus bas (1,1x10-3 mm²/s) (*Range* 0,10–2,26) comparativement au kyste fonctionnel hémorragique (2,4x10-3 mm²/s) (*Range* 1,83–2,47) (NP3) (5).

L'IRM pelvienne permet également un diagnostic plus fiable de décidualisation d'endométriome ovarien chez la femme enceinte (NP3) (6).

1.1.2.2 Ligaments utérosacrés

L'envahissement d'un ligament utérosacré est diagnostiqué devant un ligament épaissi de plus de 3 mm et/ou plutôt porteur d'un nodule de contours réguliers ou spiculés (7) En appliquant ces critères, la sensibilité de l'IRM est de 0,76, la spécificité de 0,93 et la performance diagnostique de 0,80 dans l'étude *princeps* (1) (NP2) (Figure 2).

Selon Medeiros *et al.*, la sensibilité de l'IRM pelvienne pour le diagnostic d'atteinte endométriosique des ligaments utérosacrés est de 0,85 (0,82–0,88), avec une spécificté de 0,80 (0,76–0,84) pour une AUC de 0,91 dans une population où la prévalence des atteintes était de 55 % (560/1019) (NP2). (2)

1.1.2.3 Rectosigmoïde

L'envahissement du rectosigmoïde est diagnostiqué devant une disparition du tissu graisseux entre l'utérus et le rectum ou le sigmoïde, une disparition de l'hyposignal de la paroi antérieure du rectum ou du sigmoïde, et/ou la présence d'une masse développée au niveau de la paroi antérieur du rectum ou de la partie basse du sigmoïde. (7) En appliquant ce critère, la sensibilité de l'IRM est de 0,88, la spécificité de 0,97 et la performance diagnostique de 0,94 dans l'étude *princeps* (1)(NP2) (Figure 3)

Selon Medeiros *et al.*, la sensibilité de l'IRM pelvienne pour le diagnostic d'atteinte endométriosique du rectosigmoïde est de 0,83 (0,78–0,87) avec une sensibilité de 0,88 (0,84–0,92) pour une AUC de 0,91 dans une population où la prévalence des atteintes était de 55 % (293/527).

Dans une étude comparant l'IRM à la cœlioscopie avec un *gold standard* histologique portant sur 50 patientes étudiées de façon rétrospective et monocentrique, il a été montré qu'en appliquant un critère combinant la présence de nodules hypointenses ou de plages hypointenses développées dans la graisse adjacente au rectosigmoïde ainsi qu'une rétraction en arc de cercle de la paroi digestive, l'IRM présentait une excellente corrélation avec la cœlioscopie et l'anatomopathologie (*Positive likelihood ratio* (LR+) = 22). Appliqué seul, le critère « présence de nodules hypointenses ou de plages hypointenses développées dans la graisse adjacente au rectosigmoïde » ne suffit pas pour affirmer de façon fiable le diagnostic en raison d'un nombre important de faux-positifs en comparaison avec le *gold standard* histologique (LR+ = 1,4) (NP3).

1.1.2.4 Cul-de-sac vaginal postérieur et cloison recto-vaginale

La différenciation entre ces deux entités est le fruit de nombreux débats entre les auteurs. Certains auteurs les différencient selon les définitions présentées ci-dessous, alors que d'autres estiment que la différentiation n'est pas possible et les considèrent dans une seule et même entité nommée cloison recto-vaginale. C'est pourquoi ces deux entités anatomiques ont été regroupées dans un même chapitre, les valeurs diagnostiques de l'IRM étant proches pour ces deux localisations.

L'envahissement du vagin est diagnostiqué devant une oblitération en hypointense T2 de la paroi vaginale possiblement sous la forme d'une masse qui peut contenir des spots en hypersignal T1 à la partie postérieure du col (7). En appliquant ce critère, la sensibilité de l'IRM est de 0,76, la spécificité de 0,95 et la performance diagnostique de 0,93 dans l'étude *princeps* (1) (NP2) (Figure 4).

Selon Medeiros *et al.*, la sensibilité de l'IRM pelvienne pour le diagnostic d'atteinte endométriosique du vagin est de 0,82 (0,76–0,86) avec une sensibilité de 0,90 (0,87–0,92) pour une AUC de 0,91 dans une population où la prévalence des atteintes était de 31 % (244/773) (2).

L'envahissement de la cloison recto-vaginale est diagnostiqué devant un nodule ou une masse situés sous la partie inférieure du bord postérieur du col (sous le péritoine). En appliquant ce critère, la sensibilité de l'IRM est de 0,80, la spécificité de 0,97 et la performance diagnostique de 0,97 dans l'étude *princeps* (1) (NP2) (Figure 4).

Selon Medeiros *et al.*, la sensibilité de l'IRM pelvienne pour le diagnostic d'atteinte endométriosique de la cloison rectovaginale est de 0,77 (0,69–0,83), avec une sensibilité de 0,95 (0,92–0,96) pour une AUC de 0,90 dans une population où la prévalence des atteintes était de 21 % (132/635).

1.1.2.5 Vessie

L'envahissement de la vessie est diagnostiqué devant un épaississement de la paroi vésicale ou un nodule du cul-de-sac antérieur épaississant la musculeuse en hyposignal T2. En appliquant ce critère, la sensibilité de l'IRM est de 0,88, la spécificité de 0,98 et la performance diagnostique de 0,98 dans l'étude *princeps* (NP2) (Figure 3).

Selon Medeiros *et al.*, la sensibilité de l'IRM pelvienne pour le diagnostic d'atteinte endométriosique de la vessie est de 0,64 (0,48–0,77), avec une sensibilité de 0,98 (0,96–0,99) pour une AUC de 0,93 dans une population où la prévalence des atteintes était de 10 % (47/444).

L'atteinte endométriosique de la vessie est très fréquemment associée à une adénomyose externe du myomètre antérieur retrouvée dans 94 % des cas (29/31) sur une série rétrospective consécutive de 463 patientes (10).

1.1.2.6 Paramètres

L'atteinte paramétriale a été récemment décrite et définie en IRM dans une étude rétrospective avec *gold standard* histologique (NP3) définie comme une infiltration en hyposignal T2 sans ou avec spots hémorragiques dans les régions paracervicale ou paravaginale (Figure 4). Cette étude a montré de bonnes performances de l'IRM pelvienne pour cette atteinte avec une sensibilité de 83 % (58,2–91,2) et une spécificité de 99 % (94,3–99,9) dans une population où la prévalence des atteintes était de 14 % (12/83) (Figure 5) (NP3) (11).

Les performances de l'IRM pelvienne pour le diagnostic d'endométriose ovarienne ou d'endométriose profonde sont bonnes, même si des différences existent entre les différentes localisations (valeur diagnostique inférieure pour les localisations vaginales et de la cloison recto-vaginale), le risque de classement à tort est égal ou inférieur à 10 % pour les équipes entraînées (NP2).

L'IRM pelvienne ne permet pas un diagnostic satisfaisant des lésions d'endométriose superficielle (NP3).

1.2 COMPARAISON DE LA PERFORMANCE DE L'IRM PELVIENNE AUX AUTRES TECHNIQUES DIAGNOSTIQUES

1.2.1. IRM pelvienne *versus* chirurgie

Selon la revue systématique publiée en 2016 par la *Cochrane*, trois études prospectives incluant 179 patientes permettent de calculer que l'IRM pelvienne a une sensibilité de 0,95 environ (95 % CI 0,90-1,00), et une spécificité de 0,91 (95 % CI 0,86-0,97) pour le diagnostic d'endométriose ovarienne. Ceci permet d'affirmer que l'IRM permet d'éliminer la présence d'endométriome en cas d'absence de lésion endométriosique ovarienne identifiable en IRM (sensibilité > ou = 0,95) avec un risque d'erreur de 5 %. En revanche, un test positif ne permet pas d'affirmer formellement la présence d'un endométriome, même si elle s'en approche (spécificité < ou = 0,95) (NP2). (12)

Selon la même revue systématique publiée en 2016 par la *Cochrane*, six études prospectives incluant 266 patientes permettent de calculer que l'IRM pelvienne a une sensibilité de 0,94 (IC 95 % 0,90-0,97) et une spécificité 0,77 (95 % IC 0,44-1,00) pour le diagnostic d'endométriose pelvienne profonde. Ainsi, l'IRM ne peut permettre d'éliminer formellement la présence d'endométriose pelvienne profonde en cas d'absence de lésion endométriosique profonde identifiable (sensibilité < 0,95) ou d'affirmer formellement la

présence d'endométriose pelvienne profonde en cas d'identification de lésion d'IRM d'endométriose pelvienne profonde (spécificité < 0,95), même si elle s'en approche (NP2). Ainsi, l'IRM pelvienne ne peut remplacer la chirurgie pour le diagnostic de l'endométriose profonde (12).

En considérant qu'un test clinique efficace pour remplacer le diagnostic chirurgical est un test présentant une sensibilité > ou = 0,94 et une spécificité > ou = 0,79 (12), l'IRM pelvienne peut être considérée comme une technique aussi performante que le diagnostic chirurgical pour les localisations ovariennes, mais pas pour les lésions d'endométriose pelvienne profonde. Une IRM pelvienne négative est aussi performante qu'un diagnostic chirurgical, mais une IRM pelvienne positive est moins performante qu'un diagnostic chirurgical en raison du nombre de faux-positifs comparé au *gold standard* histologique (NP1).

L'IRM pelvienne peut être considérée comme une technique diagnostique proche de la chirurgie pour le diagnostic d'endométriome ovarien (sensibilité et spécificité supérieures à 90 %).

Une IRM pelvienne négative permet d'exclure des lésions d'endométriose pelvienne profonde avec une performance proche de la chirurgie (sensibilité supérieure à 90 %). Pour le diagnostic positif de l'endométriose profonde, une IRM pelvienne positive est moins performante que la chirurgie en raison du nombre de faux-positifs d'environ 23 % (NP1).

1.2.2 IRM pelvienne *versus* échographie endovaginale

Concernant l'atteinte ovarienne, les données de la revue publiée par la *Cochrane* en 2016 montrent que l'échographie pelvienne et l'IRM pelvienne ont des performances similaires pour le diagnostic d'endométriose ovarienne ; l'échographie endovaginale a une sensibilité < 0,95, ce qui ne lui permet pas de remplacer un diagnostic chirurgical (NP2) (Tableau 1).

Concernant l'atteinte endométriosique profonde, l'IRM pelvienne est plus sensible (Se = 0,95) et moins spécifique que l'échographie pelvienne. Une IRM pelvienne négative permet d'exclure la maladie endométriosique profonde avec les mêmes performances que la chirurgie, ce que ne permet pas l'échographie endovaginale. Une échographie endovaginale positive permet d'affirmer la présence d'atteinte endométriosique profonde de facon aussi performante que la chirurgie, ce que ne permet pas l'IRM pelvienne en raison d'un certain nombre de faux-positifs (NP2).

Tableau 1: Comparaison des performances globales de l'échographie endovaginale et de l'IRM pelvienne pour le diagnostic d'endométriose pelvienne *(12)*

	TVUS 8 études / 765 patientes		MR 3 études / 179 patientes	
	Se	Spe	Se	Spe
Atteinte ovarienne	0.93 (95% CI 0.87, 0.99),	0.96 (95% CI 0.92, 0.99)	0.95 (95% CI 0.90, 1.00)	0.91 (95% CI 0.86, 0.97)
	TVUS 9 études / 934 patientes		MR 3 études / 179 patientes	
Endométriose profonde	0.79 (95% CI 0.69, 0.89)	0.94 (95% CI 0.88, 1.00)	0.94 (95% CI 0.90, 0.97)	0.77 (95% CI 0.44, 1.00))

Ainsi, pour faire le bilan de l'ensemble des localisations, l'IRM pelvienne tout comme l'échographie endovaginale ne peuvent remplacer le diagnostic chirurgical (NP2) (12).

Aucune étude dans la littérature n'a évalué la valeur de la combinaison TVUS+IRM par rapport à TVUS seule ou IRM seule.

Plusieurs études ont comparé la valeur diagnostique de l'IRM par site à celle de l'examen clinique et de l'échographie en fonction des localisations de l'endométriose profonde. Sur une population prospective de 104 patientes avec preuve histologique dans 98/104 (NP3), Abrao *et al.* écrivent que l'IRM pelvienne est inférieure à l'échographie endovaginale en termes de sensibilité (83 *versus* 98 % pour le rectosigmoïde et 76 *versus* 95 % pour les atteintes rétro-cervicales) et de spécificité (98 *versus* 100 % pour le rectosigmoïde et 68 *versus* 98 % pour les atteintes rétro-cervicales). *(13)*

Dans une étude de *design* similaire, de type rétrospective longitudinale faite de patientes consécutives (NP3*)(14)*, Bazot *et al.* ont retrouvé des résultats comparables concernant l'atteinte rectosigmoïdienne (avec une supériorité de l'échographie endovaginale par rapport à l'IRM), mais des résultats inverses (avec une supériorité de l'IRM par rapport à l'échographie endovaginale) pour les autres atteintes rétro-cervicales telles que l'atteinte des ligaments utéro-sacrés, les atteintes vaginales et de la cloison recto-vaginale (Tableau 2).

Tableau 2: Comparaison des performances de l'échographie endovaginale et de l'IRM pelvienne par localisation d'endométriose pelvienne profonde postérieure *(14)*

	TVUS		MR	
	Se	Performance	Se	Performance
Rectosigmoïde	0.94 (0.88–1.00)	0.96 (0.91–1.00)	0.87 (0.79–0.96)	0.96 (0.91–1.00)
Ligament utéro-sacré	0.78 (0.69–0.87)	0.77 (0.69–0.86)	0.84 (0.77–0.92)	0.85 (0.77–0.92)
Vagin	0.47 (0.29–0.65)	0.79 (0.71–0.88)	0.80 (0.66–0.94)	0.84 (0.76–0.91)
Cloison recto-vaginale	0.09 (0–0.26)	0.88 (0.81–0.95)	0.55 (0.16–0.75)	0.94 (0.87–0.98)

Enfin, dans une étude prospective monocentrique satisfaisant aux critères STARD, sur 59 patientes, la performance de l'échographie endovaginale était identique à celle de l'IRM avec des sensibilités similaires à 73 % pour évaluer l'atteinte rectosigmoïdienne. En combinant les deux techniques (échographie endovaginale et IRM), la sensibilité augmentait à 95 %, suggérant que ces deux techniques sont complémentaires (15).

L'IRM pelvienne est plus sensible et moins spécifique que l'échographie endovaginale pour le diagnostic des ligaments utéro-sacrés, du vagin et de la cloison recto-vaginale (NP2). L'échographie pelvienne est plus sensible que l'IRM pelvienne pour le diagnostic de l'endométriose du rectosigmoïde (NP3).

1.2.3 IRM *versus* écho-endoscopie rectale

Les performances de l'IRM pelvienne ont été comparées à celle de l'écho-endoscopie rectale dans une étude rétrospective monocentrique longitudinale portant sur 88 patientes consécutives avec preuve histologique dans 90 % des cas (NP3) *(16).*

L'IRM pelvienne est supérieure à l'écho-endoscopie rectale concernant la détection et la caractérisation des atteintes des ligaments utéro-sacrés (sensibilité 85 *versus* 46 % / performance diagnostique 70 *versus* 45 %), du cul-de-sac vaginal (sensibilité 78 *versus* 7,4 % / performance diagnostique 83 *versus* 71 %), de la cloison recto-vaginale (sensibilité 44 *versus* 22 % / performance diagnostique 74 *versus* 61 %) et de l'ovaire (sensibilité 97 *versus* 63 % / performance diagnostique 91 *versus* 81 %). Concernant l'atteinte du rectosigmoïde, la première étude publiée avec un *design* équivalent (série rétrospective monocentrique de 81 patientes consécutives) avait montré une supériorité en termes de détection des atteintes rectales de l'écho-endoscopie rectale (sensibilité : 97 % / spécificité : 89 %) comparée à l'IRM pelvienne (sensibilité : 76 % / spécificité : 98 %) (17).

Dans l'étude de Bazot *et al.* (14), les deux techniques étaient équivalentes pour le diagnostic d'envahissement endométriosique de la musculeuse rectale (sensibilité 88 *versus* 90 % / performance diagnostique 90 % pour les deux techniques). Cependant, aucune des deux techiques n'était suffisamment perfomante pour évaluer la profondeur d'envahissement de la paroi rectosigmoïdienne (détection de l'atteinte sous-muqueuse et muqueuse dans 15 % (3/19) par l'écho-endoscopie rectale).

L'écho-endoscopie rectale ne permet pas de faire un bilan exhaustif des lésions d'endométriose pelvienne avec des performances inférieures à l'IRM pelvienne pour les localisations vaginales, utéro-sacrées et de la cloison recto-vaginale. Concernant l'atteinte de la musculeuse rectosigmoïdienne, l'écho-endoscopie rectale est plus performante que l'IRM pelvienne, tout comme pour l'évaluation de la distance à la marge anale (NP2). Cette technique de troisième intention peut être utile dans le bilan pré-opératoire.

1.3 REPRODUCTIBILITÉ DES RÉSULTATS D'IRM PELVIENNE

Dans une étude rétrospective monocentrique sur 83 patientes adressées en IRM pour suspicion d'endométriose et porteuses de 157 lésions d'endométriose pelvienne mesurant de 4 à 62mm, la reproductibilité inter-observateur allait de 88 à 96 % en fonction des localisations anatomiques et la reproductibilité intra-observateur allait de 90 à 97 %. Ainsi, les résultats de l'IRM pelvienne sont très reproductibles pour des radiologues d'expérience modérée en IRM pelvienne (3 et 7 ans d'expérience) (15).

L'IRM pelvienne est une technique reproductible pour le diagnostic d'endométriose pelvienne (NP3).

1.4 CRITÈRES QUALITÉ

1.4.1 Acquisition

Généralités

Selon les recommandations de l'*European Society of Urogenital Radiology* (ESUR) publiées en 2016, (7), aucune supériorité n'a été prouvée de l'IRM 3T par rapport à l'IRM 1.5T, aucune période du cycle particulière ne peut être recommandée pour réaliser l'examen, aucune préparation digestive systématique ne peut également être recommandée. Des études complémentaires sont souhaitables.

Opacification vaginale / rectale

La valeur ajoutée du gel intravaginal pour sensibiliser la détection des atteintes profondes postérieures est débattue. Certains auteurs ont démontré, dans une étude prospective sur 63 patientes, que la présence de gel intravaginal améliorait la sensibilité de détection des atteintes de la cloison recto-vaginale, du cul-de-sac vaginal postérieur et des ligaments sacrés. (18) (NP4).

La valeur ajoutée de l'opacification à l'eau du tube digestif en IRM permet de sensibiliser la détection des atteintes du tube digestif de façon significative, avec une sensibilité de 95 % avec opacification digestive, contre 76 % sans opacification digestive, et une performance diagnostique augmenté de 91 à 97 % % dans une série prospective de 104 patientes. Dans cette étude, l'opacification du tube digestif était associée à l'injection de produit de contraste (prévalence de la maladie digestive 20 % (21/104)) (19) (NP3).

Dans une étude rétrospective portant sur 55 patientes combinant l'opacification par 50 ml de gel intravaginal et de 150 ml de gel mélangé à de l'eau dans le rectum, il était démontré que cette opacification permettait de détecter des signes spécifiques d'atteinte endométriosique non visualisés avant l'utilisation de contraste intrarectal, tels que l'élévation de la paroi rectale antérieure et la visualisation des atteintes du cul-de-sac de Douglas, ce qui permettait d'atteindre des performances diagnostiques de 82 et 84 % (20).

Au contraire, et plus récemment, Uyttenhove *et al.* ont conclu que l'opacification intraluminale ne modifiait pas les performances diagnostiques de l'IRM pour le diagnostic d'atteinte vaginale ou de la musculeuse interne rectosigmoïdienne, mais pouvait avoir un intérêt pour améliorer le diagnostic d'une atteinte séreuse de la paroi digestive (NP4) (21).

Ainsi, les recommandations de l'*European Society of Uroradiology* (ESUR) décrivent l'opacification vaginale tout comme l'opacification rectale comme une option (7).

Injection de gadolinium

Concernant les atteintes d'endométriose profonde, la littérature ne permet pas de statuer quant à l'utilité ou l'inutilité de l'injection de gadolinium (7).

Concernant la caractérisation d'un kyste endométriosique atypique, une étude a montré que le protocole doit comporter une injection de gadolinium, puisque l'ajout de séquences de perfusion permet d'augmenter de 22 % la performance diagnostique de la caractérisation des masses annexielles complexes (22) (NP3).

Protocole

Le protocole d'IRM pelvienne doit comprendre de séquences en pondération T2 et en pondération T1 sans et avec saturation de graisse (7). Il est nécessaire d'analyse plusieurs plans de coupe, notamment en pondération T2. Les séquences 3DT2 volumiques sont aussi performantes que les séquences 2DT2 (83 %), mais présentent une plus faible reproductibilité, notamment pour le diagnostic d'atteinte des ligaments utéro-sacrés et du vagin (23). Cependant, l'interprétation de ces séquences est moins reproductible que celle des séquences 2D qui doivent rester le *gold standard* actuellement pour l'exploration d'une endométriose pelvienne en IRM (plans sagittal et axial) et améliorent la détection des atteintes endométriosiques profondes par rapport au protocole classique (24) (NP3).

Une série rétrospective monocentrique portant sur 100 patients a démontré que l'ajout d'une séquence axiale T2 coupes fines dans le plan des ligaments utéro-sacrés au protocole conventionnel augmente de façon significative la performance diagnostique de l'IRM pour le diagnostic des atteintes des ligaments utéro-sacrés et ce, quelle que soit l'expérience du lecteur (25).

Enfin, un protocole d'IRM pratiquée pour endométriose pelvienne doit comprendre des coupes rénales pour évaluer la présence d'une distension des cavités pyélocalicielles, qui peuvent être faites dans le plan axial et le plan coronal T2. La vessie doit être semi-remplie au moment de l'examen (Accord d'experts).

1.4.2 Compte rendu

L'étude rétrospective de Di Paolo *et al.* avec *gold standard* histologique a montré que l'IRM permet de scorer de façon performante l'endométriose pelvienne profonde selon le score d'ENZIAN, dont l'avantage est de limiter le nombre de faux-négatifs à 4 %. Ainsi, on divise en trois catégories les lésions en fonction de leur localisation (1- vagin et cloison recto-vaginale ; 2- ligaments utéro-sacrés ; 3- colon et rectosigmoïde) et de leur taille (< 1 cm, 2-3 cm et > 3 cm), créant ainsi neuf catégories auxquelles s'ajoutent les lésions d'adénomyose interne et les atteintes des uretères. Cette étude a montré une excellente corrélation du score d'ENZIAN avec l'histologie pour toutes les localisations (r > 0,8), concordant avec les performances décrites précédemment dans l'article *princeps* de Bazot *et al.* (*Radiology*, 2004), excepté pour la vessie (r = 0,3). Ainsi, la description en IRM de ces différents éléments est fiable en IRM et peut permettre d'établir un score d'ENZIAN fiable en pré-thérapeutique afin de prédire la complexité du geste opératoire et les taux de succès de chirurgie en termes de grossesse (NP3) (26).

Concernant les critères de qualité de l'IRM pelvienne, aucune donnée suffisante dans la littérature ne permet de recommander une machine spécifique, une préparation préalable ou des conditions de réalisation spécifiques au cours du cycle. L'opacification du vagin et/ou du rectum est une option. La plupart des études se basent sur des séquences multiplanaires en T2 et T1 pour faire le diagnostic d'endométriose pelvienne. L'injection de gadolinium est utile pour caractériser une masse annexielle complexe. Les recommandations de bonne pratique sont de disposer de coupes passant par les reins et de faire une acquisition à vessie semi-pleine pour ne pas gêner l'interprétation (Accord d'experts).

Chapitre 2 : COLO-CT

La TDM avec opacification colique à l'eau a été évaluée avec une étude prospective *princeps* chez 98 patientes, dont 40 avaient de l'endométriose digestive et 36 une atteinte digestive superficielle. La sensibilité du colo-CT était de 99 %, la spécificité de 100 %, la VPP de 100 % et la VPN de 96 % (27).

D'autres études ont évalué le colo-CT couplé à une acquisition tardive (à 5 minutes) d'uro-scanner pour diagnostiquer les atteintes digestives et urétérales. Une série prospective chez 103 patientes a montré que la sensibilité et la spécificité de cette technique étaient de 95 % et 97 % pour les atteintes digestives (prévalence 67/103, dont 22 avec une atteinte superficielle) et 97 % et 99 % pour les atteintes urétérales (prévalence 34/206 uretères) (27).

Sur une autre série de 64 patientes étudiées de façon rétrospective, la sensibilité et la spécificité de cette technique (colo-CT couplé à un uro-scanner) était de 100 % et 98 % pour les atteintes digestives (prévalence 19/64), et 72 % et 100 % pour les atteintes urétérales (prévalence 18/64) (NP4) (28).

La valeur diagnostique du TDM avec opacification colique a été comparée à celle de l'IRM avec opacification digestive sur une série rétrospective de 260 patientes porteuses d'endométriose rectosigmoïdienne pour 176 d'entre elles à la chirurgie. Aucune différence significative en termes de performance n'était retrouvée entre les deux techniques, avec des performances diagnostiques de 98 % pour le TDM et 97 % pour l'IRM avec opacification (NP3) (27).

Une série prospective de 85 patientes avec preuve histologique porteuses d'une endométriose digestive a été analysée en colo-CT et en IRM pelvienne. L'étude a montré une performance diagnostique du colo-CT moins haute que dans les autres études et n'a montré aucune différence en comparaison avec l'IRM pour le diagnostic de lésions multifocales ou multicentriques (29).

Le colo-CT est une technique performante pour le diagnostic d'endométriose pelvienne digestive du rectosigmoïde et iléo-cæcale (NP3).

Chapitre 3 : ENTÉRO-IRM / CT

Il n'existe pas d'étude portant sur la valeur diagnostique de l'entéro-scanner avec la technique de référence qui consiste à opacifier les anses grêles à l'aide d'une sonde d'entéroclyse ; examen irradiant, invasif et mal toléré.

L'alternative est l'utilisation de l'entéro-IRM, technique non irradiante, bien tolérée car sans sonde et utilisée en routine dans les pathologies digestives inflammatoires. Seule une étude préliminaire réalisée à 3 Tesla sur 43 patientes a rapporté des résultats prometteurs pour l'exploration des atteintes digestives iléo-cæco-appendiculaires et du sigmoïde (30).

Aucune étude en IRM à 1,5 Tesla n'a encore été publiée.

.

Références

1. Bazot M, Darai E, Hourani R, Thomassin I, Cortez A, Uzan S, *et al.* Deep pelvic endometriosis: MR imaging for diagnosis and prediction of extension of disease. Radiology. 2004 Aug;232(2):379–89.

2. Medeiros LR, Rosa MI, Silva BR, Reis ME, Simon CS, Dondossola ER, *et al.* Accuracy of magnetic resonance in deeply infiltrating endometriosis: a systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2015 Mar;291(3):611–21.

3. Krüger K, Behrendt K, Niedobitek-Kreuter G, Koltermann K, Ebert AD. Location-dependent value of pelvic MRI in the preoperative diagnosis of endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013 Jul;169(1):93–8.

4. Corwin MT, Gerscovich EO, Lamba R, Wilson M, McGahan JP. Differentiation of ovarian endometriomas from hemorrhagic cysts at MR imaging: utility of the T2 dark spot sign. Radiology. 2014 Apr;271(1):126–32.

5. Busard MPH, Mijatovic V, van Kuijk C, Pieters-van den Bos IC, Hompes PGA, van Waesberghe JHTM. Magnetic resonance imaging in the evaluation of (deep infiltrating) endometriosis: the value of diffusion-weighted imaging. J Magn Reson Imaging JMRI. 2010 May;31(5):1117–23.

6. Thomassin-Naggara I, Fedida B, Sadowski E, Chevrier M-C, Chabbert-Buffet N, Ballester M, *et al.* Complex US adnexal masses during pregnancy: Is pelvic MR imaging accurate for characterization? Eur J Radiol. 2017 Aug;93:200–8.

7. Bazot M, Bharwani N, Huchon C, Kinkel K, Cunha TM, Guerra A, *et al.* European society of urogenital radiology (ESUR) guidelines: MR imaging of pelvic endometriosis. Eur Radiol. 2017 Jul;27(7):2765–75.

8. Valentini AL, Gui B, Miccò M, Mingote MC, Ninivaggi V, Guido M, *et al.* How to improve MRI accuracy in detecting deep infiltrating colorectal endometriosis: MRI findings *vs*. laparoscopy and histopathology. Radiol Med (Torino). 2014 May;119(5):291–7.

9. European society of urogenital radiology (ESUR) guidelines: MR imaging of pelvic endometriosis. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2017 Aug 5].

10. Busard MPH, Mijatovic V, Lüchinger AB, Bleeker MCG, Pieters-van den Bos IC, Schats R, *et al.* MR imaging of bladder endometriosis and its relationship with the anterior uterine wall: experience in a tertiary referral centre. Eur J Radiol. 2012 Sep;81(9):2106–11.

11. Bazot M, Jarboui L, Ballester M, Touboul C, Thomassin-Naggara I, Daraï E. The value of MRI in assessing parametrial involvement in endometriosis. Hum Reprod Oxf Engl. 2012 Aug;27(8):2352–8.

12. Nisenblat V, Bossuyt PMM, Farquhar C, Johnson N, Hull ML. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2:CD009591.

13. Abrao MS, Gonçalves MO da C, Dias JA, Podgaec S, Chamie LP, Blasbalg R. Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. Hum Reprod Oxf Engl. 2007 Dec;22(12):3092–7.

14. Bazot M, Lafont C, Rouzier R, Roseau G, Thomassin-Naggara I, Daraï E. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. Fertil Steril. 2009 Dec;92(6):1825–33.

15. Saba L, Guerriero S, Sulcis R, Pilloni M, Ajossa S, Melis G, *et al.* MRI and "tenderness guided" transvaginal ultrasonography in the diagnosis of recto-sigmoid endometriosis. J Magn Reson Imaging JMRI. 2012 Feb;35(2):352–60.

16. Bazot M, Bornier C, Dubernard G, Roseau G, Cortez A, Daraï E. Accuracy of magnetic resonance imaging and rectal endoscopic sonography for the prediction of location of deep pelvic endometriosis. Hum Reprod Oxf Engl. 2007 May;22(5):1457–63.

17. Chapron C, Vieira M, Chopin N, Balleyguier C, Barakat H, Dumontier I, *et al.* Accuracy of rectal endoscopic ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of rectal involvement for patients presenting with deeply infiltrating endometriosis. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. 2004 Aug;24(2):175–9.

18. Fiaschetti V, Crusco S, Meschini A, Cama V, Di Vito L, Marziali M, *et al.* Deeply infiltrating endometriosis: evaluation of retro-cervical space on MRI after vaginal opacification. Eur J Radiol. 2012 Nov;81(11):3638–45.

19. Scardapane A, Bettocchi S, Lorusso F, Stabile Ianora AA, Vimercati A, Ceci O, *et al.* Diagnosis of colorectal endometriosis: contribution of contrast enhanced MR-colonography. Eur Radiol. 2011 Jul;21(7):1553–63.

20. Kikuchi I, Takeuchi H, Kuwatsuru R, Kitade M, Kumakiri J, Kuroda K, *et al.* Diagnosis of complete cul-de-sac obliteration (CCDSO) by the MRI jelly method. J Magn Reson Imaging JMRI. 2009 Feb;29(2):365–70.

21. Uyttenhove F, Langlois C, Collinet P, Rubod C, Verpillat P, Bigot J, *et al.* Deep infiltrating endometriosis: Should rectal and vaginal opacification be systematically used in MR imaging? Gynecol Obstet Fertil. 2016 Jun;44(6):322–8.

22. Thomassin-Naggara I, Toussaint I, Perrot N, Rouzier R, Cuenod CA, Bazot M, *et al.* Characterization of complex adnexal masses: value of adding perfusion- and diffusion-weighted MR imaging to conventional MR imaging. Radiology. 2011 Mar;258(3):793–803.

23. Bazot M, Stivalet A, Daraï E, Coudray C, Thomassin-Naggara I, Poncelet E. Comparison of 3D and 2D FSE T2-weighted MRI in the diagnosis of deep pelvic endometriosis: preliminary results. Clin Radiol. 2013 Jan;68(1):47–54.

24. Giusti S, Forasassi F, Bastiani L, Cela V, Pluchino N, Ferrari V, *et al.* Anatomical localization of deep infiltrating endometriosis: 3D MRI reconstructions. Abdom Imaging. 2012 Dec;37(6):1110–21.

25. Bazot M, Gasner A, Ballester M, Daraï E. Value of thin-section oblique axial T2-weighted magnetic resonance images to assess uterosacral ligament endometriosis. Hum Reprod Oxf Engl. 2011 Feb;26(2):346–53.

26. Di Paola V, Manfredi R, Castelli F, Negrelli R, Mehrabi S, Pozzi Mucelli R. Detection and localization of

deep endometriosis by means of MRI and correlation with the ENZIAN score. Eur J Radiol. 2015 Apr;84(4):568–74.

27. Biscaldi E, Ferrero S, Remorgida V, Rollandi GA. MDCT enteroclysis urography with split-bolus technique provides information on ureteral involvement in patients with suspected bowel endometriosis. AJR Am J Roentgenol. 2011 May;196(5):W635–40.

28. Iosca S, Lumia D, Bracchi E, Duka E, De Bon M, Lekaj M, *et al.* Multislice computed tomography with colon water distension (MSCT-c) in the study of intestinal and ureteral endometriosis. Clin Imaging. 2013 Dec;37(6):1061–8.

29. Belghiti J, Thomassin-Naggara I, Zacharopoulou C, Zilberman S, Jarboui L, Bazot M, *et al.* Contribution of Computed Tomography Enema and Magnetic Resonance Imaging to Diagnose Multifocal and Multicentric Bowel Lesions in Patients With Colorectal Endometriosis. J Minim Invasive Gynecol. 2015 Aug;22(5):776–84.

30. Rousset P, Peyron N, Charlot M, Chateau F, Golfier F, Raudrant D, *et al.* Bowel endometriosis: preoperative diagnostic accuracy of 3.0-T MR enterography--initial results. Radiology. 2014 Oct;273(1):117–24.

Figures

Figure 1 : Endométriome ovarien

Figure 2 : Utéro-sacrés

Figure 3 : Vessie, Torus, Vagin et Rectosgmoïde
Séquence Sagittale T2

Figure 4 : Cloison recto-vaginale

Figure 5 : Paramètres

4. Performance et critères qualités de l'échographie pelvienne dans le diagnostic de l'endométriose (incluant l'écho-endoscopie rectale)

RPC CNGOF HAS 2017

Abréviations utilisées

TU : *Torus uterinum*

LUS : Ligaments utérosacrés

CRV : Cloison recto-vaginale

EEV : Échographie endovaginale

EER : Échographie endo-rectale

RSG : Recto-sonographie

IRM : Imagerie par résonnance magnétique

3D : Tridimensionnel(le)

D : Droit(e)

G : Gauche

OR : *Odd Ratio*

IC 95 : Intervalle de confiance à 95 %

RV+ / RV- : Rapports de vraisemblance positifs / négatifs

Se : Sensibilité

Sp : Spécificité

VPP / VPN : Valeur prédictive Positive / Négative

TV : Toucher vaginal

I Recherche documentaire

Revue de la littérature réalisée sur *Medline* en excluant les études avant les années 2000 considérant que l'évolution des performances de l'échographie rendait caduques les études plus anciennes (79 références dont 76 publications postérieures à l'année 2000). Seules les études en langues française et anglaise ont été retenues, et les études expérimentales ont été exclues.

Etape 1. Mots clés suivants :

Endometrioma et/ou *ovarian endometriosis* et/ou *adnexal endometriosis* et/ou *adenomyosis* et/ou *uterine endometriosis* et/ou *urinary endometriosis* et/ou *bledder endometriosis* et/ou *ureteral endometriosis* et/ou *Douglas pouch endometriosis* et/ou *posterior deep infiltrating endometriosis* et/ou *rectovaginal endometriosis* et/ou *digestive endometriosis* et/ou *rectal endometriosis* et/ou *sigmoid endometriosis* et/ou *vaginal endometriosis* et/ou *utero-sacral ligament endometriosis* et/ou *torus uterinum endometriosis*

Etape 2. À partir des études sélectionnées, nous avons recherché les études évaluant les techniques d'imageries diagnostiques avec les mots clés suivants :

Ultrasound et/ou *transvaginal ultrasound* et/ou *sonovaginography* et/ou *gel sonovaginography* et/ou *saline contrast sonovaginography* et/ou *clinical examination* et/ou *3D ultrasound* et/ou *MRI* et/ou *rectal endoscopy* et/ou *fusion imaging*

Etape 3. À partir des études sélectionnées, nous avons recherché les études avec le plus haut niveau de preuve :

Meta-analysis et/ou *meta analysis* et/ou *systematic review* et/ou *systematic overview* et/ou *systematic literature* review et/ou *prospective study* et/ou *randomized study* et/ou *expert consensus* et/ou *cochrane database systemetic review*

Ainsi, 81 études, revues et méta-analyses satisfaisaient à la méthode de selection. Les résultats de ces différentes études ont été classés en niveau de preuve (NP) scientifiques A, B et C, selon la classification de la HAS publiée en 2013.

II Les endométriomes

Quelles sont les performances de l'échographie dans le diagnostic des endométriomes ?

Avec les technologies échographiques de l'époque limitées au mode B, Mais *et al.* avaient déjà rapporté une sensibilité et une spécificité de 84 et 90 % respectivement dans le diagnostic des endométriomes sur une série de 236 patientes non ménopausées devant subir une intervention chirurgicale gynécologique (1). Quatre-vingt deux d'entre elles présentaient un kyste dont 27 étaient suspects d'être des endométriomes et 21 ont été confirmés en histologie. En 1998, la même équipe a montré l'intérêt de l'adjonction du doppler couleur pour le diagnostic des endométriomes ovariens (2). En utilisant comme critères diagnostic « la présence d'un kyste hypoéchogène homogène arrondi sans prolifération papillaire associé à une faible vascularisation » ou « d'un kyste arrondi homogène faiblement échogène avec une portion échogène sans flux doppler », ils retrouvaient une sensibilité, une spécificité et un index Kappa de 97 %, 90 % et 0,88 respectivement pour l'échographie Doppler, contre 96 %, 81 % et 0,80 respectivement pour le mode B seul.(2).

L'étude de la cohorte IOTA (*International Ovarian Tumor Analysis*) rapportée pour la première fois par van Holsbeke *et al.* en 2010 faisait état de 713 endométriomes sur les 3 511 kystes recensés.(3) Ils rapportaient une sensibilité de 81 % (577/713) et une spécificité de 97 % (2 723/2 798). Les « vrais positifs » étaient le plus souvent des kystes uniloculaires avec une echogénicité homogène en verre dépolie. De façon intéressante, ils rapportaient que sur les 75 faux-positifs, 66 cas était des kystes bénins (88 %), avec toutefois neuf tumeurs malignes (12 %), essentiellement *borderline* et endométrioïdes. Lorsque le diagnostic était faussement négatif, il s'agissait par contre quasi-exclusivement de tumeurs bénignes (3).

Bazot *et al.*, dans une étude prospective, ont évalué la courbe d'apprentissage pour le diagnostic échographique des endométriomes (4). L'évaluation a été réalisée chez quatre échographistes non experts en endométriose, mais qui avaient au moins 3 ans d'expérience. Les résultats ont été comparés aux résultats de l'examen pratiqué par un radiologue expert ayant plus de 20 ans d'expérience, notamment en endométriose. La sensibilité de l'examen était comprise entre 85 % et 88,2 %, et la spécificité entre 93,5 % et 100 %. Les précisions diagnostiques (*accuracy*) étaient comprises entre 93,6 % et 95,7 %. Ces résultats étaient obtenus après une moyenne de 44 examens par opérateurs (38-48). Cette étude semblait montrer la nécessité d'une courbe d'apprentissage élevée pour caractériser des lésions endométriosiques assez courantes (endométriomes). Les limites de cette étude étaient qu'elle se limitait à des médecins radiologues et pas à des gynécologues (peut-être plus aguerri à diagnostiquer et caractériser des endométriomes) et qu'il n'y avait pas de corrélation avec des résultats opératoires.

L'ESHRE a actualisé ses recommandations sur la prise en charge des patientes endométriosiques.(5). Concernant le diagnostic échographique de l'endométriose, les experts concluaient que le diagnostic positif des endométriomes pouvait être réalisé par l'ensemble des praticiens.

Résumé des niveaux de preuve :

- *L'échographie endovaginale est une technique performante pour affirmer ou infirmer le diagnostic d'endométriome, en présence d'un aspect typique (NP2) ;*
- *Le diagnostic d'endométriome peut être réalisé par un échographiste non expert (NP2) ;*
- *La courbe d'apprentissage pour le diagnostic échographique des endométriomes est d'environ 44 examens (NP3) ;*

- *L'échographie pelvienne et l'IRM pelvienne ont des performanctes similaires pour le diagnostic d'endométriose ovarienne typique (NP2).*

Quels sont les signes évocateurs d'un endométriome ?

Les même auteurs ont ré-analysé plus finement la même série de patientes l'année suivante pour mettre en évidence plusieurs éléments intéressants (6). En effet, s'ils confirment que « la présence d'un kyste en verre dépoli uniloculaire ou de moins de quatre locules avec ou sans papilles non vascularisées » est un très bon critère diagnostic chez la femme non ménopausée, ils insistent sur le fait que ces critères restent fortement associés à la présence d'une tumeur maligne après la ménopause.

Patel *et al.* ont également montré que des focus hyperéchogènes étaient retrouvés au niveau de la paroi jusque dans un tiers des endométriomes et seraient assez typiques de ces derniers (7). Ces focus pourraient correspondre à des dépôts de cristaux de sel ou de cholestérol se formant avec le temps et pourraient donc permettre d'estimer l'ancienneté des lésions (8). Savelli soulignait déjà en 2009 que, bien que la moitié des endométriomes fussent effectivement des kystes uniloculaires en « verre dépoli », 50 % des lésions ne présentaient pas cet aspect, en particulier chez les femmes non ménopausées mais plus âgées, avec parfois des cloisons ou des papilles non vascularisées (8)

Guerriero *et al.* ont repris les données de la IOTA actualisée (1999-2012) et confirment le caractère différent de l'aspect échographique des endométriomes chez les femmes non-ménopausées plus âgées (9). Sur 5 914 patientes, 1 005 patientes présentaient un endométriome (17 %). Si la taille ne variait pas significativement avec l'âge, le caractère « liquidien » (OR = 0,75), le caractère uniloculaire (OR = 0,70), l'absence de composante solide (OR = 0,61) et l'aspect de verre dépoli (0,74) étaient moins fréquents avec l'augmentation de l'âge. À l'inverse, la présence de papilles était plus fréquente chez les femmes plus âgées (OR 1,65), bien que leur taille et leur vascularisation ne varient pas selon l'âge (9). Les endométriomes très récents, à l'inverse, peuvent présenter des aspects diphasiques.

Selon certains auteurs, la grossesse influencerait également l'aspect des endométriomes de l'ovaire. Ainsi, Mascilini *et al.*, sur une série de 18 patientes opérées d'un endométriome « décidualisé » pendant leur grossesse, rapportent que, bien que toutes les patientes présentaient un aspect de kyste en verre dépoli, 17 (94 %) d'entre elles présentaient également une ou plusieurs projections papillaires, dont 16 (89 %) avaient au moins une papille vascularisée au Doppler. Ces éléments suggérant que l'aspect de kyste en verre dépoli avec des papilles vascularisées est assez typique d'endométriome « décidualisé » par la grossesse, et pouvaient être responsables de difficulté de diagnostic différentiel avec les lésions *borderline* ou malignes (10). À l'inverse, dans la série de Bailleux *et al.* (EJOGRB 2017) concernant 53 « endométriomes » identifiés pendant la grossesse, 49 (92 %) correspondaient à des kystes liquidiens avec aspect de verre dépoli « typiques », et seul un kyste (2 %) présentait des projections papillaires, tandis que cinq (15 %) présentaient des cloisons et apparaissaient « multiloculaires » (11). Dix kystes ont été opérés (19 %), dont deux pendant la grossesse (4 %) pour un problème de torsion. Ces deux études suggèrent donc que la majorité des endométriomes ne serait pas modifiée par la grossesse, mais plutôt qu'un petit nombre pourrait être « décidualisé » avec l'apparition de papilles parfois vascularisées pouvant faire poser par erreur le diagnostic de tumeur *borderline* ou de lésion maligne.

Résumé des niveaux de preuve :

- *Plus de la moitié des endométriomes se présentent en échographie comme des kystes uniloculaires, liquidiens homogènes finement échogènes « en verre dépoli » (NP2) ;*
- *Les endométriomes des femmes plus âgées sont moins souvent liquidiens, uniloculaires et présentent plus souvent des portions solides, des cloisons ou des papilles non vascularisées (NP2) ;*
- *Le diagnostic d'endométriome doit être posé avec prudence après la ménopause pour ne pas méconnaître une tumeur maligne (NP2) ;*
- *La grossesse peut modifier l'aspect des endométriomes avec plus de cloisons et, dans certains cas, des papilles vascularisées (NP4).*

Proposition de recommandation :
En cas de masse ovarienne indéterminée (non typique d'endométriome) en échographie, une nouvelle échographie par un expert (grade A) ou la réalisation d'une IRM pelvienne (grade B) sont recommandées (RPC tumeurs ovariennes bénignes CNGOF 2013).

III L'adénomyose

Quelles sont les performances de l'échographie pelvienne dans le diagnostic de l'adénomyose ?

L'adénomyose est une pathologie utérine bénigne qui se caractérise par la migration des glandes endométriales et du stroma à partir de la couche basale de l'endomètre vers le myomètre. La présence d'endomètre ectopique s'accompagne d'une hypertrophie des fibres musculaires lisses du myomètre. Pour Sampson *et al.* (1921), il faut distinguer deux types d'adénomyose : l'adénomyose interne et l'adénomyose externe. L'adénomyose externe peut prendre un aspect lacunaire : on parle alors d'adénomyose kystique. La définition de l'adénomyose a beaucoup varié selon les époques et les auteurs. Pour Vercellini *et al.*, elle était définie par une invasion myométriale par les glandes endométriales sur plus de 4 mm (12). Pour Bazot *et al.*, il s'agit plutôt d'un tissu endométrial ectopique non sécrétoire situé dans l'épaisseur du myomètre qui reste directement relié au tissu eutopique, ce qui correspondrait à notre « adénomyose interne » et exclurait l'adénomyose externe de cette définition, en la définissant plutôt comme un sous-type d'endométriose profonde (13).

L'incidence de l'adénomyose est variable selon les études et varie entre 5 et 70 % (14). L'adénomyose est le plus souvent diffuse, même si elle prédomine au niveau de la face postérieure du corps et de l'isthme utérin. À l'échographie, le contour utérin est régulier, les parois utérines sont volontiers asymétriques, avec un myomètre hétérogène en raison des glandes endométriales présentes dans le myomètre hypertrophique. La zone de jonction endomètre / myomètre, appelée également « archimyomètre », est moins visible et épaissie (15). Enfin, la vascularisation en Doppler est dite « en peigne », c'est-à-dire longitudinale et d'axe perpendiculaire à l'axe de l'utérus.

Dans leur méta-analyse, Meredith *et al.* ont analysé 14 études prospectives comparant les performances diagnostiques de l'adénomyose en échographie endovaginale avec l'examen histologique après hystérectomie (16). La sensibilité, la spécificité, les rapports de vraisemblance positifs et négatifs et les aires sous les courbes ROC étaient respectivement de 82,6 %, 84,6 %, 4,7, 0,26 et 0,854 pour toutes les patientes incluses dans l'étude, et de 84,3 %, 82,3 %, 4,1 %, 0,25 et 0,864 pour les patientes incluses dans l'étude et présentant une symptomatologie évocatrice d'une adénomyose. Ces résultats montrent que l'échographie endovaginale est un examen performant pour le diagnostic d'adénomyose, que les patientes aient ou non une symptomatologie évocatrice d'adénomyose.

Une métaanalyse et deux études prospectives longitudinales ont comparé les performances de l'échographie et de l'IRM pour le diagnostic d'adénomyose (13, 17, 18). Les résultats sont résumés dans le Tableau 1. Ces études montrent globalement des performances diagnostiques de l'IRM supérieures à l'échographie endovaginale pour caractériser l'adénomyose. Les performances diagnostiques de l'IRM étaient diminuées en cas de myomes utérins associés et/ou de volumineux utérus (> 400 mL) : sensibilité 67 % et spécificité 82 %, contre 87 % et 100 % respectivement en l'absence de myomes (18).

Tableau 1. Performances diagnostiques de l'échographie et de l'IRM pour le diagnostic d'adénomyose.

Études	Type	EEV						IRM						EEV + IRM					
		Se*	Sp*	VPP*	VPN*	LR+	LR-	Se*	Sp*	VPP*	VPN*	LR+	LR-	Se*	Sp*	VPP*	VPN*	LR+	LR-
Champaneria (17)	MA	72	81	-	-	3.7	0.3	77	89	-	-	6.5	0.2	-	-	-	-	-	-
Dueholm (18)	PL	68	65	42	85	1.9	0.5	70	86	58	91	5.0	0.4	89	60	46	43	2.2	0.2
Bazot (13)	PL	65	97.5	92.8	88.8	-	-	77.5	92.5	83.8	89.2	-	-	-	-	83.8	89.2	-	-

EEV : Échographie endovaginale, IRM : Imagerie par résonance magnétique, MA : Méta-analyse, PL : Prospective longitudinale, Se : Sensibilité, Sp : Spécificité, VPP : Valeur prédictive positive, VPN : Valeur prédictive négative, LR+ et - : rapports vraisemblance positifs et négatifs / * : résultats en %

L'échographie en 3D et l'imagerie de fusion IRM / échographie sont en cours d'évaluation et sembleraient montrer un intérêt. Mais des études complémentaires sont nécessaires pour le démontrer (19, 20). Enfin, notre revue de la littérature n'a pas permis de retrouver des études pertinentes évaluant les performances diagnostiques de l'échographie pour diagnostiquer et différencier les adénomyoses internes et externes.

Résumé des niveaux de preuve :

- *La sensibilité de l'échographie pour le diagnostic de l'adénomyose est comprise entre 72 et 84 % (NP2) ;*
- *La spécificité de l'échographie pour le diagnostic de l'adénomyose est comprise entre 81 et 85 % (NP2) ;*
- *L'IRM pelvienne est également une technique performante pour le diagnostic de l'adénomyose (NP2).*

IV Endométriose profonde postérieure

Quelle est la place de l'échographiste référent ?

Fraser *et al.* ont réalisé une étude rétrospective incluant 40 patientes avec une suspicion d'endométriose et ayant bénéficié d'une échographie non spécialisée, d'une échographie « référent » en utilisant la chirurgie comme *gold standard* (21). Les sensibilités diagnostiques étaient respectivement de 25 % (95 % IC, 12,71 – 41,20) et 77,5 % (95 % IC, 61,54 – 89,14) avec un $p < 0,01$. Aucune des localisations urologiques et uniquement 5 % des atteintes digestives avaient été identifiées par l'échographiste non spécialisé. Cette étude montre l'importance du recours à un échographiste « référent » pour augmenter les performances de l'examen, malgré le fait qu'elle n'était que rétrospective et qu'elle ne précisait pas le nombre de procédures réalisées par l'échographiste référent.

Bazot *et al.*, dans une étude prospective, ont évalué la courbe d'apprentissage pour le diagnostic échographique des endométriomes (4). L'évaluation a été réalisée chez quatre échographistes non experts en endométriose, mais qui avaient au moins 3 ans d'expérience. Les résultats ont été comparés aux résultats de l'examen pratiqué par un radiologue expert ayant plus de 20 ans d'expérience, notamment en endométriose. La sensibilité de l'examen était comprise entre 85 % et 88,2 %, et la spécificité entre 93,5 % et 100 %. Les précisions diagnostiques (*accuracy*) étaient comprises entre 93,6 % et 95,7 %. Ces résultats étaient obtenus après une moyenne de 44 examens par opérateur (38-48). Cette étude semblait montrer la nécessité d'une courbe d'apprentissage élevée pour caractériser des lésions endométriosiques assez courantes (endométriomes). Les limites de cette étude étaient qu'elle se limitait à des médecins radiologues et pas à des gynécologues (peut-être plus aguerris à diagnostiquer et caractériser des endométriomes) et qu'il n'y avait pas de corrélation avec des résultats opératoires.

Plus récemment, Piessens *et al.* ont publié une étude prospective longitudinale incluant 205 patientes ayant eu une échographie pour suspicion d'endométriose (22). L'échographiste qui avait pratiqué l'examen était gynécologue avec plus de 10 ans d'expérience, mais aucune dans la détection de lésions endométriosiques profondes. Il avait bénéficié, avant le début de l'étude, d'une formation d'une semaine dans un centre de référence en imagerie de l'endométriose. Parmi les 205 patientes, 85 ont bénéficié d'une cœlioscopie ; la précision diagnostique (*accuracy*) de l'échographie pour les endométriomes, l'oblitération du cul-de-sac de Douglas, les atteintes vaginales, vésicales et digestives étaient respectivement de 93,8 %, 89,3 %, 96 %, 95,2 % et 91,7 %. Pour les atteintes du cul-de-sac de Douglas, la courbe d'apprentissage était évaluée à 38 cas, contre 36 cas pour les atteintes digestives.

Enfin, dans une étude prospective incluant 121 patientes, Tammaa *et al.* ont retrouvé une courbe d'apprentissage moyenne de 39,5 patientes ([37 - 42]) pour les patientes avec une

atteinte endométriosique digestive. La sensibilité, la spécificité, la VPP, la VPN et la précision diagnostique (*accuracy*) étaient respectivement de 80,5 %, 95,5 %, 83,5 %, 94 % et 81,5 % (23). Pour les patientes avec une oblitération du cul-de-sac de Douglas, la courbe d'apprentissage moyenne était de de 37,5 patientes (42 – 33) avec une sensibilité, une spécificité, une VPP, une VPN et une précision de 86 %, 95 %, 85,5 %, 94 % et 93 % respectivement.

Le tableau 2 résume les résultats de ces trois études prospectives évaluant la courbe d'apprentissage des échographistes en fonction des localisations endométriosiques profondes.

Tableau 2. Performances diagnostiques en fonction de l'expérience des opérateurs (courbes d'apprentissage). (4, 22, 23)

Localisations Endométriosiques	Études	type	N	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)	Prc (%)	LC moyenne
Endométriomes	Bazot (4)	P	176	91.2	90.8	85.7	94.7	90.6	44
Cul-de-sac de Douglas	Piessens (22)	P	205	88.2	90	85.7	91.8	89.3	38
	Tammaa (23)	P	121	86.5	95	85.5	94	93	37.5
Rectosigmoïde	Piessens (22)	P	205	88	93	81	95	91.7	36
	Tammaa (23)	P	121	80.5	95.5	83.3	94	91.5	39.5

P : Prospective longitudinale, Se : Sensibilité, Sp : Spécificité, VPP : Valeur prédictive positive, VPN : Valeur prédictive négative, Prc : Précision, LC : Courbe d'apprentissage.

Résumé des niveaux de preuve :

- *Les performances de l'échographie pelvienne dans le diagnostic de l'endométriose profonde augmentent avec l'expérience de l'opérateur (NP2) ;*
- *La courbe d'apprentissage pour le diagnostic de l'endométriose profonde est d'environ 40 cas (NP2).*

Proposition de recommandation :

- **Pour confirmer le diagnostic d'endométriose profonde, les examens de deuxième intention recommandés sont l'échographie pelvienne ou l'IRM pelvienne (Grade B) ;**
- **L'échographie pelvienne de deuxième intention doit être réalisée par un échographiste référent (Grade B) ;**
- **L'IRM pelvienne de deuxième intention doit être interprétée par un radiologue référent (Grade B) ;**
- **Le compte rendu des examens (IRM ou échographie) doit décrire la taille des lésions ainsi que les localisations anatomiques de l'endométriose visibles sur l'examen (Grade B) ;**
- **L'utilisation d'une nomenclature précise pour la description des lésions doit être favorisée afin de standardiser les comptes rendus d'imagerie et simplifier les discussions interprofessionnelles (Accord d'experts).**

Quelles sont les performances globales de l'échographie dans le diagnostic de l'endométriose profonde en fonction des localisations ?

Ménakaya *et al.* ont réalisé une revue de la littérature récente et exhaustive, évaluant la valeur diagnostique de l'échographie en fonction des localisations endométriosiques (24). Ces données sont rapportées dans les tableaux 3 et 4. Cette revue de la littérature, comprend les techniques d'échographie traditionnelles (4 mL de gel introduit dans la protection de la sonde), les techniques de sonovaginographie qui consistent soit à mettre 12 mL de gel d'échographie dans la protection de la sonde, soit à introduire le gel directement au fond du vagin avant l'introduction de la sonde, soit enfin à introduire du sérum salé dans la protection de la sonde.

Tableau 3. Performances de l'échographie vaginale pour le diagnostic de l'endométriose profonde postérieure (24)

Auteurs	Type d'échographie	Se %	Sp %	VPP %	VPN %	RV+	RV–
Ligament US							
Bazot (25)	ETV classique	70.6	95.9	94.1	78	NC	NC
Hudelist (26)	ETV classique	63	98	91	90	31.4	0.37
Holland (27)	ETV classique	10	99.16	57.1	90.7	11.9	0.908
Saccardi (28)	ETV classique	55.6	95.6	71.4	91.5	12.5	0.465
Saccardi (28)	Contraste vaginal	88.9	95.6	80	97.7	20	0.11
Guerriero (29)	Contraste vaginal	5	94	NC	NC	8	0.53
Rectosigmoïde							
Bazot (25)	ETV classique	87.2	93.2	96.8	93.3	NC	NC
Hudelist (26)	ETV classique	90	99	97	97	88.5	0.1
Holland (27)	ETV classique	33.3	98.9	60	96.9	31.5	0.674
Saccardi (28)	ETV classique	33.3	91.7	33.3	91.7	4	0.727
Reid (30)	Contraste vaginal	88	93	79	97	12.9	0.12
Leon (31)	Contraste vaginal	100	93	NC	NC	14	NA
Saccardi (28)	Contraste vaginal	66.7	93.8	57.1	95.7	10.7	0.355
Guerriero (29)	Contraste vaginal	67	92	NC	NC	8.17	0.36
Cloison recto-vaginale							
Bazot (25)	ETV classique	28.6	99.3	66.7	96.4	NC	NC
Hudelist (26)	ETV classique	78	100	100	98	182	0.22
Holland (27)	ETV classique	50	100	100	96.9	∞	0.5
Saccardi (28)	ETV classique	63.9	88.9	92	55	5.75	0.41
Reid (30)	Contraste vaginal	18	100	100	95	∞	0.82
Saccardi (28)	Contraste vaginal	80.6	100	100	72	∞	0.194
Guerriero (29)	Contraste vaginal	74	88	NC	NC	6.21	0.3
Vaginal							
Bazot (25)	ETV classique	29.4	100	100	91.2	NC	NC
Hudelist (26)	ETV classique	64	99	88	97	75.1	0.37
Saccardi (28)	ETV classique	57.9	91.4	78.6	80	6.75	0.46
Reid (30)	Contraste vaginal	18	99	67	95	32.4	0.82
Saccardi (28)	Contraste vaginal	94.7	97.1	94.7	97.1	33.2	0.054
Guerriero (29)	Contraste vaginal	91	89	NC	NC	8.21	0.1
Oblitération du cul-de-sac de Douglas							

Auteurs	Type d'échographie	Se %	Sp %	VPP %	VPN %	RV+	RV−
Hudelist (26)	ETV classique	85	96	91	94	23.6	0.15
Holland (27)	ETV classique	83.3	97	83.3	97	28	0.172
Reid (30)	Contraste vaginal	83.3	97.1	92.6	93.2	29.2	0.17
Leon (31)	Contraste vaginal	89	92	NC	NC	10.7	0.12
Se: Sensibilité, Sp: Spécificité, VPP et VPN : Valeur prédictive positive et négative, RV : Rapport de vraisemblance, US : Utéro-sacré, NC : non calculé.							

Tableau 4. Performance de l'échographie vaginale dans l'endométriose profonde antérieure (24).

Auteurs	Location de l'Endométriose	n	Se %	Sp %	VPP %	VPN %	RV+	RV−
Guerriero (32)	Cul-de-sac utéro-vaginal	18	33	100	ND	ND	∞	0.67
	Vessie	4	100	100	ND	ND	∞	0
Bazot (33)	Vessie	7	71.4	100	100	98.5	ND	ND
Hudelist (26)	Vessie	3.10%	50	98	50	98	31.25	0.51
Leon (31)	Vessie	5	20	100	ND	ND	NA	0.8
Holland (34)	Vessie	5	100	100	100	100	∞	0
	Cul-de-sac utéro-vaginal		16.7	99	33.3	97.4	16	0.84
Se : Sensibilité, Sp : Spécificité, VPP et VPN : Valeur prédictive positive et négative, RV : Rapport de vraisemblance, US : Utéro-sacré, NC: Non calculé.								

Dans la méta-analyse de Guerriero *et al.* incluant 11 études publiées entre 2004 et 2014 et incluant 1 583 patientes, la prévalence des lésions endométriosiques des LUS, de la CRV (exclusion des études se focalisant uniquement sur les atteintes rectosigmoïdiennes), du vagin et de la vessie était respectivement de 54 % (5-90 %), 24 % (6-67 %), 17 % (4-39 %) et 5 % (3-10 %).(35) Pour la détection des atteintes des LUS, la sensibilité et la spécificité étaient respectivement de 53 % (95 % IC, 35-70 %) et 93 % (95 % IC, 83-97 %). Pour la détection des atteintes de la CRV, la sensibilité et la spécificité étaient respectivement de 49 % (95 % IC, 36-62 %) et 98 % (95 % IC, 95-99 %). Pour la détection des atteintes du vagin, la sensibilité et la spécificité étaient respectivement de 58 % (95 % IC, 40-74 %) et 96 % (95 % IC, 87-99 %). Enfin, pour la détection des atteintes vésicales, la sensibilité et la spécificité étaient respectivement de 62 % (95 % IC, 40-80 %) et 100 % (95 % IC, 97-100 %) (35).

Les auteurs précisaient que l'échographie endovaginale en première intention avait des résultats quelque peu décevants pour le diagnostic des infiltrations endométriosiques des LUS, de la CRV, du vagin et de la vessie, mais que les spécificités étaient élevées. Les performances diagnostiques augmentaient à 90 %, 89 %, 76 et 92 % respectivement pour les localisations précédentes quand l'échographiste était informé de la suspicion d'endométriose profonde et de sa topographie éventuelle (36).

Enfin, Hudelist *et al.,* dans leur méta-analyse, se sont intéressés à la valeur diagnostique de l'échographie endovaginale pour le diagnostic des endométrioses profondes rectosigmoïdiennes (26). Dix études ont été retenues incluant 1 106 patientes avec une prévalence de l'endométriose digestive comprise entre 24 % et 73,3 %. Les sensibilités, spécificités, valeurs prédictives positives et négatives, les précisions diagnostiques (*accuracy*), les rapports de vraisemblance positifs et négatifs sont rapportés dans le tableau 5.

Tableau 5. Performance de l'échographie endovaginale dans le diagnostic des endométrioses profonde rectosigmoïdienne.

Étude	Prévalence endométriose rectum/sigmoïde (*n* (%))	Se (*n* (%))	Sp (*n* (%))	VPP (%)	VPN (%)	Précision (%)	RV+ (IC95%)	RV− (IC95%)
Bazot *et al.* (2003)(37)	22/30 (73)	21/22 (95)	8/8 (100)	100	89	97	—	0.05 (0.01–0.31)
Bazot *et al.* (2004)(33)	47/142 (33)	41/47 (87)	92/95 (97)	93	94	94	27.62 (9.02–84.58)	0.13 (0.06–0.28)
Carbognin *et al.* (2006)(38)	17/32 (53)	12/17 (71)	15/15 (100)	100	75	84	4.8 (1.26–18.31)	0.29 (0.14–0.61)
Abrao *et al.* (2007)(39)	54/104 (52)	53/54 (98)	50/50 (100)	100	98	99	—	0.02 (0.00–0.13)
Valenzano Menada *et al.* (2008) (40)	23/90 (26)	22/23 (96)	67/67 (100)	100	99	99	—	0.04 (0.01–0.3)
Guerriero *et al.* (2008)(29)	39/88 (44)	26/39 (67)	45/49 (92)	87	78	81	8.17 (3.11–21.44)	0.36 (0.23–0.57)
Piketty *et al.* (2009)(41)	75/133 (56)	68/75 (91)	56/58 (97)	97	89	93	26.29 (6.72–102.83)	0.10 (0.05–0.20)
Bazot *et al.* (2009)(42)	63/92 (68)	59/63 (94)	29/29 (100)	100	88	96	—	0.06 (0.02–0.16)
Hudelist *et al.* (2009)(43)	48/200 (24)	46/48 (96)	149/152 (98)	94	99	98	48.56 (15.81–149.10)	0.04 (0.01–0.17)
Goncalves *et al.* (2010)(44)	81/194 (42)	79/81 (98)	113/113 (100)	100	98	99	—	0.02 (0.01–0.10)

Se : Sensibilité, Sp : Spécificité, VPP et VPN : Valeurs prédictives positives et négatives, RV+ et RV- : Rapports de vraisemblance positifs et négatifs, IC 95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

Les résultats globaux en termes de sensibilité, spécificité et rapports de vraisemblance positifs et négatifs étaient respectivement de 91, 98 %, 30,36 et 0,09 (26). L'échographie endovaginale apparaissait donc comme un examen diagnostic très puissant pour le diagnostic des endométrioses digestives (45).

L'ESHRE a actualisé ses recommandations sur la prise en charge des patientes endométriosiques (5). Concernant le diagnostic échographique de l'endométriose, les experts concluaient que le diagnostic positif des endométriomes pouvait être réalisé par l'ensemble des praticiens (niveau de preuve de grade A), que l'échographie endovaginale était un examen qui permettait de diagnostiquer ou d'éliminer une atteinte rectale endométriosique (niveau de preuve de grade A) à condition que cet examen soit réalisé par un opérateur expérimenté (Accord d'experts).

Résumé des niveaux de preuve :

- *L'échographie pelvienne endovaginale réalisée par un opérateur référent en endométriose est plus sensible que l'IRM pelvienne pour le diagnostic de l'endométriose du rectum et de la charnière rectosigmoïdienne (NP3) ;*
- *Les performances de l'échographie pelvienne dans le diagnostic de l'endométriose profonde antérieure (CUV et vessie) montrent une sensibilité très variable comprise entre 15 et 100 %, avec une excellente spécificité comprise entre 98 et 100 % (NP4). La normalité de l'échographie endovaginale ne permet pas d'exclure une endométriose profonde antérieure ;*

- *Les performances de l'échographie endovaginale sont meilleures lorsque l'échographiste est informé de l'existence d'une endométriose profonde (NP3).*

Proposition de recommandation :

- **Pour confirmer le diagnostic d'endométriose profonde, les examens de deuxième intention recommandés sont l'échographie pelvienne ou l'IRM pelvienne (Grade B) ;**
- **En cas d'endométriose diagnostiquée, des localisations digestives et urinaires associées doivent systématiquement être recherchées (Grade C) ;**
- **L'échographie pelvienne et l'IRM apportent des informations différentes et complémentaires. La réalisation de ces deux examens est à discuter en fonction du type d'endométriose suspecté, de la stratégie thérapeutique envisagée et de l'information à donner à la patiente (Accord d'experts).**

Quelle est l'apport de l'examen clinique et de l'échographie endovaginale dans le diagnostic de l'endométriose ?

De nombreuses études ont comparé la valeur diagnostique de l'examen clinique à celle de l'échographie (39, 42, 46). Hudelist *et al.* ont démontré que l'examen clinique avait une sensibilité médiocre pour diagnostiquer les atteintes ovariennes et vésicales : 41 % et 25 % respectivement, à l'inverse de l'échographie qui obtient des sensibilité de 96 % et 50 % respectivement (46). Par contre, ce qui apparaît plus surprenant est la faible pertinence diagnostique de l'examen clinique par rapport à l'échographie, comme en témoignent les faibles précisions diagnostiques (*accuracies*) de 54,4 % contre 84 % respectivement pour les atteintes rectosigmoïdiennes, et de 54,8 et 73,9 % respectivement pour les atteintes des LUS et du TU. D'autant plus que les examens cliniques étaient pratiqués par des opérateurs expérimentés. Les résultats de ces différentes études sont rapportées le tableau 6.

Tableau 6. Performances diagnostiques de l'examen clinique et de l'échographie dans le diagnostic des endométrioses profondes. (25, 39, 46)

Etudes	Type	N		Rectosigmoïde					Localisations endométriosiques postérieures					Cloison recto-vaginale				
				Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)	Prc (%)	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)	Prc (%)	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)	Prc (%)
Abrao (39)	P	104	TV	72.2	54	62.9	64.2	63.4	68.3	46	45.1	69	54.8	-	-	-	-	-
			EEV	98.1	100	100	98	99	95.1	98.4	98	97	97	-	-	-	-	-
Bazot (25)	P	92	TV	46	72.4	78.4	38.2	54.4	73.5	77.8	96.8	24	73.9	18.2	96.3	40	89.7	86.9
			EEV	93.6	100	100	87.9	95.6	78.3	66.7	91.6	21	77.2	9	98.7	50	88.9	88
Hudelist (46)	P	233	TV	39	97	86	84	84	50	80	43	84	73	76	76	76	76	76
			EEV	90	99	97	97	97	63	98	91	90	90	78	100	100	98	99

P : Étude prospective, Se : Sensibilité, Sp : Spécificité, VPP et VPN : Valeurs prédictives positives et négatives, Prc : Précision, IC 95 % : Intervalle de confiance à 95 %, TV : Toucher vaginal, EEV : Échographie endovaginale.

Afin d'augmenter la sensibilité diagnostique de l'échographie, notamment dans les oblitérations du cul-de-sac de Douglas, certains auteurs ont proposé de coupler l'échographie avec une palpation abdominale à la recherche du signe du glissement (« *sliding sign* ») (5). Normalement, l'utérus et les ovaires sont mobiles et non adhérents aux tissus avoisinants. Lors de la palpation abdominale et endovaginale avec l'extrémité de la sonde, les mouvements de ces organes peuvent être visualisés. Si la mobilisation de l'utérus

s'accompagne d'une mobilisation des organes de voisinage (vessie et intestin, notamment), alors il faut suspecter des adhérences (19).

Le « *sliding sign* » a été évalué par Hudelist *et al.* dans une étude prospective multicentrique incluant 117 patientes (47). La sensibilité, la spécificité, la VVP, la VPN, la précision diagnostique (*accuracy*) et les rapports de vraisemblance positifs et négatifs étaient respectivement de 27 %, 85 %, 96 %, 91 %, 94 %, 93 %, 23,6 et 0,15. Les résultats à la fois de la précision diagnostique (*accuracy*) et des rapports de vraisemblance témoignent de la pertinence diagnostique de ce test. Un « *sliding test* » négatif (absence de mobilisation individuelle des organes pelviens), traduisant une oblitération du Douglas, permettrait donc de mieux anticiper la prise en charge chirurgicale des patientes.

Résumé des niveaux de preuve :

- *L'échographie endovaginale est un examen plus sensible que l'examen clinique pour diagnostiquer les atteintes endométriosiques ovariennes, des LUS, de la CRV et digestives (NP2) ;*
- *La combinaison de la palpation abdominale couplée à l'échographie endovaginale permet d'augmenter la sensibilité diagnostique de l'échographie, notamment pour le diagnostic des oblitérations du cul-de-sac de Douglas (NP2).*

Proposition de recommandation :

- **Les examens de première intention pour rechercher une endométriose sont l'examen gynécologique orienté et l'échographie pelvienne (AE).**

Existe-t-il une bonne corrélation entre échographie endovaginale et complexité chirurgicale ?

Holland *et al.*, dans une étude prospective longitudinale incluant 201 patientes, ont évalué, lors de l'échographie pré-opératoire, la sévérité de l'atteinte endométriosique selon la classification de la Société américaine de médecine de la reproduction (ASRM) (27). Ces résultats ont été corrélés aux résultats de l'exploration cœlioscopique selon la même classification. La sensibilité, la spécificité et les rapports de vraisemblance positifs et négatifs de l'échographie pour diagnostiquer la sévérité de l'endométriose étaient respectivement de 85 % (IC 95 % : 0,716–0,934), 98 % (IC 95 % : 0,939–0,994), 43,5 (IC 95 % : 14,1–134) et 0,15 (IC 95 % : 0,075–0,295). Il existait une bonne corrélation entre la classification de la sévérité de l'endométriose échographique et cœlioscopique avec un coefficient Kappa de 0,786. La différence moyenne des scores entre l'échographie endovaginale et la cœlioscopie concernant la sévérité de l'endométriose était de -2,398 (IC 95 % : -4,685 à -0,1 112), avec des limites d'agrément de -34,62 (IC 95 % : -38,54 à -30,709) à 29,83 (IC 95 % : 25,91 à 33,74).

Les auteurs ont également démontré que la pertinence diagnostique de l'échographie pour le diagnostic de la sévérité de l'endométriose profonde augmentait avec la sévérité de l'atteinte endométriosique. La sensibilité dans les atteintes moyennes, modérées et sévères était de 5,9 %, 35,3 % et 48,7 % respectivement. (27)

Plus récemment, Menkaya *et al.* ont publié une étude de cohorte multicentrique prospective et rétrospective validant la classification échographique UBESS (*Ultrasound-Based Endometriosis Staging System*) (48). Il s'agit d'une classification échographique pré-opératoire en trois stades (I-III) corrélée à la complexité de la chirurgie cœlioscopique de l'endométriose selon la classification du *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (niveau 1 à 3). Deux cent cinquante patientes avec une suspicion d'endométriose ont été incluses dans cette étude. À l'issue de l'exploration échographique systématique du pelvis

en cinq étapes, à la recherche de tous les phénotypes d'endométrioses, l'examen était classé selon les trois stades de la classification UBESS.

- Stade I : mobilité ovarienne normale, pas de lésion endométriosique profonde (digestive ou autre), normalité du cul-de-sac de de Douglas et examen +/- sensible ;
- Stade II : endométriome avec ovaires +/- fixés, +/- une endométriose profonde mais non digestive, +/- normalité du cul-de-sac de Douglas ;
- Stade III : endométriose profonde digestive +/- ovaire fixé (avec un éventuel endométriome), +/- endométriose profonde mais non digestive, +/- normalité du cul-de-sac de Douglas.

Ces trois stades I, II et III étaient corrélés à trois niveaux de complexité chirurgicale :

- Niveau 1 : pas de lésion endométriosique ou lésions minimes ;
- Niveau 2 : endométriose pelvienne modérée ;
- Niveau 3 : endométriose sévère.

Les résultats ont montré une précision diagnostique (*accuracy*) élevée de 84,9 % de la classification UBESS pour prédire la complexité de la chirurgie, avec un coefficient de corrélation Kappa = 0,82. Les coefficients de corrélation Kappa étaient respectivement de 87,5 %, 87 % et 95,3 % pour les stades I, II et III. Cette bonne corrélation était surtout importante pour les stades III avec des rapports de vraisemblance positifs et négatifs de 21,2 et 0,054 respectivement. Ces résultats apparaissent donc particulièrement intéressants, même s'ils nécessiteront une validation en externe.

Résumé des niveaux de preuve :

- *L'échographie endovaginale réalisée par un expert peut permettre de prédire la complexité de la prise en charge chirurgicale (NP2).*

Proposition de recommandation :

- **Avant de réaliser une chirurgie pour une endométriose avec suspicion d'atteinte digestive, il est recommandé de confirmer ou non la présence de cette atteinte en pré-opératoire afin d'apporter une information éclairée aux patientes et d'organiser, le cas échéant, une prise en charge multidisciplinaire (Accord d'experts).**

Quel est l'apport des techniques d'échographie endovaginale avec contraste et/ou préparation digestive dans l'endométriose profonde postérieure ?

Quel est l'apport de la sono-vaginographie dans le diagnostic de l'endométriose rectosigmoïdienne ?

Décrite en 2003 par Dessole *et al.*, cette technique consiste à introduire soit du sérum physiologique soit du gel d'échographie au niveau du cul-de-sac vaginal postérieur, soit dans le protecteur de la sonde, soit directement au fond du vagin pour le gel d'échographie (49). La fenêtre acoustique ainsi créée permet d'améliorer l'exploration échographique des structures anatomiques directement au contact du dôme vaginal postérieur.

Le tableau 7 rapporte les résultats des deux études prospectives de Saccardi *et al.* (102 patientes) et Reid *et al.* (220 patientes) comparant les résultats de l'examen clinique, de

l'échographie et de la sono-vaginographie dans le diagnostic des endométrioses profondes localisées au niveau du vagin, des LUS, de la CRV et de l'intestin.(28, 30)

Tableau 7. Comparaison des performances diagnostiques de l'examen clinique (EC), de l'échographie standard (EEV) et de la sono-vaginographie (SVG) dans le diagnostic de l'endométriose profonde postérieure. (28, 30)

	vagin				LUS				CRV				digestif		
	Saccardi (28)			Reid (30)	Saccardi (28)			Reid (30)	Saccardi (28)			Reid (30)	Saccardi (28)		Reid (30)
	EC	EEV	SVG	SVG	EC	EEV	SVG	SVG	EC	EEV	SVG	SVG	EEV	SVG	SVG
Se	57.9	57.9	94.7	18.2	55.6	55.6	88.9	40	58.3	63.9	80.6	18.2	33.3	66.7	88.4
Sp	88.6	91.4	97.1	99.4	80	95.6	95.6	97.8	83.3	88.9	100	100	91.7	93.8	93.2
VVP	73.3	78.6	94.7	66.7	35.7	71.4	80	50	87.5	92	100	100	33.3	57.1	79.2
VPN	79.5	80	97.1	95.2	90	91.5	97.7	96.7	50	55.2	72	95.2	91.7	95.7	96.5
LR+	5.07	6.75	33.16	32.4	2.77	12.5	19.99	17.9	1.75	5.75	∞	∞	4	10.66	12.9
LR-	0.48	0.46	0.05	0.82	0.55	0.47	0.11	0.61	0.25	0.41	0.94	0.82	0.727	0.35	0.12
Prc	-	-	-	94.7	-	-	-	94.7	-	-	-	95.2	-	-	92.1

Se : Sensibilité, Sp : Spécificité, VPP et VPN : Valeurs prédictives positives et négatives, Prc : Précision, RV : Rapport de vraisemblance, EC : Examen clinique, EEV : Échographie endovaginale standard, SVG : Sono-vaginographie.

Bratila *et al.* ont évalué la sono-vaginographie dans une étude incluant 193 patientes et retrouvaient une sensibilité et une spécificité de 78,5 et 96 % pour les atteintes des LUS, de 79 et 99 % pour les atteintes du vagin, et de 94 et 97 % pour les atteintes de la cloison recto-vaginale. La sensibilité pour les lésions rectosigmoïdiennes, du Douglas et de la vessie étaient respectivement de 81 %, 94 % et 61 % (50).

Concernant l'utilisation de produit de contraste intravaginal (eau, sérum physiologique ou gel), Guerriero *et al.* concluent dans leur méta-analyse que l'échographie avec et sans contraste est efficace pour le diagnostic de l'endométriose rectosigmoïdienne, sans retrouver de différence significative entre les deux procédures (p = 0,304).

Résumé des niveaux de preuve :

- *La sono-vaginographie a une bonne sensibilité (79 à 95 %) et une très bonne spécificité (89 à 100 %) dans les atteintes d'endométriose profonde postérieure (NP3) ;*
- *Elle pourrait être supérieure à l'échographie endovaginale standard dans les atteintes des LUS, de la CRV et du vagin (NP4) ;*
- *Elle est efficace pour le diagnostic de l'endométriose rectosigmoïdienne sans être significativement supérieure à l'échographie endovaginale standard (NP2).*

Quel est l'apport de l'échographie endovaginale avec contraste intra-rectal (recto-sonographie) pour le diagnostic de l'endométriose rectosigmoïdienne ?

L'article de Valenzano *et al.* est le seul article comparant objectivement en aveugle l'échographie sans, puis avec contraste intra-rectal sur une série de 69 patientes avec préparation digestive. Les sensibilités, spécificités, VVP et VPN de l'EEV avec contre sans contraste intra-rectal étaient respectivement de 97 contre 56 %, 100 contre 92 %, 100 contre

72 % et 99 contre 86 % (40). En raison de l'absence de faux-positifs dans le groupe EEV avec préparation digestive, les LR+ ne pouvaient être calculés. Les LR- étaient de 0,04 *vs*. 0,47.

Leone Roberti Maggiore *et al.* ont récemment rapporté, sur une série de 286 patientes, que l'échographie avec contraste intra-rectal obtenait des résultats similaires à ceux de l'IRM (p = 0,063) pour le diagnostic des lésions rectosigmoïdiennes avec une sensibilité, spécificité, RV+ et RV- de 95 %, 98 %, 42,9 et 0,05 respectivement. Ils concluaient qu'en raison d'une efficacité similaire et d'un coût moindre, l'échographie avec contraste intra-rectal devrait être réalisée en première intention dans cette indication (51).

Résumé des niveaux de preuve :

- *L'échographie avec contraste intra-rectal (recto-sonographie) montre d'excellentes performances dans le diagnostic de l'endométriose rectosigmoïdienne, avec une sensibilité comprise entre 95 et 97 % et une spécificité comprise entre 98 et 100 % (NP2) ;*
- *Ses performances pourraient être supérieures à celle de l'échographie endovaginale standard dans cette indication (NP4) ;*
- *Ses performances sont au moins équivalentes à celle de l'IRM pelvienne dans cette indication (NP4).*

Quel est l'apport de la préparation digestive avant échographie dans le diagnostic de l'endométriose rectosigmoïdienne ?

La réalisation d'une préparation digestive avant l'échographie, avec ou sans adjonction de contraste intra-rectal (eau), augmente de façon discutée les performances diagnostiques de l'échographie concernant l'endométriose profonde rectosigmoïdienne (Figure 6). Aucune méta-analyse n'a jusqu'ici été publiée concernant l'intérêt de la préparation digestive pour améliorer les performances de l'échographie endovaginale dans le diagnostic de l'endométriose rectosigmoïdienne. Nous avons donc résumé les différentes séries disponibles dans la littérature dans le tableau 9. Nous retrouvons des sensibilités, spécificités et précisions avec ou sans préparation respectivement de 97,5 % contre 82,7 %, 100 % contre 96,9 % et 98,7 % contre 91,4 %. Ces données sont donc en faveur d'une supériorité de l'échographie avec préparation digestive. Toutefois, devant la variabilité des mesures et l'absence de série comparative, il est difficile de comparer objectivement les deux types de procédures pour l'instant.

Tableau 9. Comparaison des séries étudiant l'EEV avec et sans préparation digestive

	Série	Sensibilité	Spécificité	Précision
Préparation digestive (lavement)	Abrao (2007) (39)	53/54 (98.1)	50/50 (100)	103/104 (99)
	Goncalves (2010) (44)	79/81 (98)	113/113 (100)	192/194 (98.7)
	Valenzano Menada (2008) (40)	67/69 (97.1)	21/21 (100)	88/90 (97.7)
Pas de préparation digestive	Bazot (2004) (15)	41/47(87.2)	92/95(96.8)	133/142(93.7)
	Hudelist (2009) (43)	46/48(95.8)	149/152(98)	195/200(97.5)
	Fratellli (2013) (52)	126/190(66.3)	220/230(95.7)	346/420(82.4)
	Holland (2013) (27)	3/9(33.3)	187/189(98.9)	190/198(96)
	Hudelist (2011) (39)	28/31(90.3)	97/98(99)	125/129(96.9)
	Vimercati (2012) (53)	14/18(77.8)	68/72(94.4)	82/90(91.1)
	Bazot (2009) (42)	59/63(93.7)	29/29(100)	88/92 (95.7)
	Exacoustos (2014) (54)	67/71(93.4)	28/33 (84.8)	95/104 (91.3)

	Série	Sensibilité	Spécificité	Précision
	Piketty (2009) (41)	68/75(90.7)	57/59(96.6)	125/134 (93.3)
	Savelli (2011) (55)	51/56(91.1)	2/2(100)	53/58 (91.4)

Résumé des niveaux de preuve :

- *L'échographie endovaginale après préparation digestive montre d'excellentes performances dans le diagnostic de l'endométriose rectosigmoïdienne, avec une sensibilité moyenne de 97 % et une spécificité moyenne de 100 % (NP2) ;*
- *Ses performances pourraient être supérieures à celle de l'échographie endovaginale standard dans cette indication (NP4).*

Quel est l'apport de l'écho-endoscopie rectale dans le diagnostic de l'endométriose rectosigmoïdienne ?

Dans la prise en charge des endométrioses profondes avec atteinte digestive, les examens pré-opératoires devraient permettre d'apporter des informations sur le nombre de lésion(s) endométriosique(s) digestive(s), la hauteur des lésions par rapport à la marge anale, la profondeur d'infiltration et enfin le pourcentage de la circonférence de l'intestin infiltrée par la lésion endométriosique. Dans la littérature, l'EEV et l'EER sont les deux examens d'échographie qui ont été évalués. Le Tableau 8 résume les performances diagnostiques de ces deux examens pour le diagnostic de l'atteinte endométriosique rectosigmoïdienne.

Tableau 8. Comparaison de l'EEV et de l'EER pour le diagnostic des endométrioses rectosigmoïdiennes.

Etudes	*Type*	*N*	*Technique*	*Sensibilité*		*Spécificité*		*VPP*		*VPN*		*Accuracy*		*RV+*		*RV-*	
				M	**SM**	**M**	**SM**	**M**	**SM**	**M**	**SM**	**M**	**SM**	**M**	**SM**	**M**	**SM**
Hudelist 2009(43)	**P**	**43**	EEV	98	62	99	96	98	53	99	97	99	94	150.24	16	0.02	0.4
Goncalves 2010 (44)	**P**	**194**	EEV + DP	97	83	100	94	100	77	98	96	99	92				
Valenzano Menada 2008 (40)	**P**	**35**	EEV + DP + CR	100		85.7		91.3		100							
Griffiths 2008 (56)	**P**	**32**	EER	78		93								10.89		0.24	
Rossi 2014 (57)	**R**	**38**	EER		89		26	100	55		71				1.21		0.4
Chapron 2004 (58)	**R**	**34**	EER	97.1		89.4		86.8		97.7							
Bergamini 2010 (59)	**P**	**61**	EEV	96		90		98		81.8							
Bergamini 2010 (59)		**61**	EER	88.2		80		95.7		57.1							
Bazot 2007 (25)	**P**	**56**	EEV	92.6		100		100		87.1		95.1		-		0.17	
Bazot 2007 (25)		**56**	EER	88.9		92.6		96		80.6		90.1		12		0.12	
Bazot 2009 (42)	**R**	**66**	EEV	93.6		100		100		87.9		95.6					
Bazot 2009 (42)			EER	88.9		93.1		96.6		79.4		90.2					

P : Prospectif, R : Rétrospectif, EEV : Échographie endovaginale, EER : Échographie endo-rectale, DP : Préparation digestive, CR : Contraste intra-rectal, VPP. Valeur prédictive positive, VPN : Valeur prédictive négative, RV+ et RV – : Rapport de vraisemblance positif et négatif, M : Atteintes de la musculeuse, SM : Atteinte de la sous-muqueuse.

Ces études montrent que, pour le diagnostic des atteintes endométriosiques de la musculeuse rectosigmoïdienne, les performances diagnostiques de l'EEV semblent au moins équivalentes voire supérieures à l'EER, avec des sensibilités comprises entre 87,2 et 100 % pour l'EEV contre 78 et 97 % pour l'EER. Pour le diagnostic des atteintes de la sous-muqueuse, les performances diagnostiques ne montrent pas une supériorité de l'EER par rapport à l'EEV. Ces données confirment les travaux de Roman *et al.* qui avaient démontré que le coefficient de corrélation kappa entre EER et l'examen histologique pour les atteintes muqueuse était de 0,17 et pour les atteintes de la sous-muqueuse de 0,22 (60).

Résumé des niveaux de preuve :

- *L'écho-endoscopie rectale est un examen performant pour le diagnostic de l'endométriose rectosigmoïdienne, avec une sensibilité comprise entre 87 et 100 % et une spécificité comprise entre 85 et 100 % (NP1) ;*
- *L'échographie endovaginale est aussi performante voire plus performante que l'écho-endoscopie rectale pour diagnostiquer les atteintes endométriosiques rectosigmoïdienne (NP2) ;*
- *L'écho-endoscopie rectale, comme l'échographie endovaginale, sous-estime les atteintes de la muqueuse et de la sous-muqueuse (NP3).*

Proposition de recommandation :

Afin de confirmer l'atteinte digestive et de préciser ses caractéristiques (multi- ou unifocalité, diamètre lésionnel, profondeur d'infiltration, hauteur, circonférence, caractère sténosant), il est recommandé de réaliser un examen dédié pouvant être, en fonction des expertises à disposition et des localisations lésionnelles : échographie endovaginale, IRM pelvienne, écho-endoscopie rectale, et/ou colo-scanner (Accord d'experts).

Quel est l'apport de l'échographie tridimensionnelle dans le diagnostic des endométrioses profondes postérieures ?

Guerriero *et al.* ont réalisé une étude prospective longitudinale incluant 129 patientes ayant une endométriose profonde confirmée par la chirurgie (61). Ils ont réalisé une échographie 2D suivie d'une acquisition d'un volume 3D en pré-opératoire. L'échographie était réalisée par un opérateur expérimenté. Les volumes acquis étaient relus par le même opérateur 6 mois après la première acquisition et par deux opérateurs moins expérimentés. L'objectif était de comparer les deux procédures et d'évaluer la reproductibilité intra- et inter-observateurs. Pour les atteintes rectosigmoïdiennes, les auteurs ne retrouvaient pas de différences statistiquement significatives entre les deux techniques. Les sensibilités, spécificités, VVP, VVN, LR+ et – étaient respectivement pour l'échographie 2D et 3D de 93 %, 95 %, 89 %, 97 %, 13, 0,06 et de 97 %, 91 %, 95 %, 95 %, 25, 0,09. Ces résultats étaient confirmés par l'analyse des courbes ROC avec des AUC de 0,943 pour la 2D et 0,942 pour la 3D (*P value* = 0,9704). Par contre, pour les autres localisations endométriosiques profondes extra-digestives : LUS, TU et CRV, l'échographie 3D apparaissait supérieure, avec une sensibilité, spécificité, VPP, VPN, LR+ et LR- de 94 %, 87 %, 92 %, 90 %, 14 et 0,14 contre 88 %, 71 %, 83 %, 79 %, 6,1 et 0,32 respectivement pour la 2D. Cela se traduisait par une différence statistiquement significative sur la comparaison des courbes ROC (AUC = 0,891 pour la 3D et 0,789 avec *P value* = 0,0193). L'échographie 3D permettait d'obtenir une baisse du taux de faux-négatifs de 53 % pour les atteintes des LUS, de 75 % pour les atteintes de la CRV et de 50 % pour les atteintes du TU.

La reproductibilité intra-observateurs était de 87 % et inter-observateurs de 71 %, avec un coefficient kappa de 71 %. Pascual *et al.,* dans une étude incluant 83 patientes, montraient également une corrélation inter-observateurs similaire de 81,6 % (95 % IC, 0,69–0,93) (62). Ces données suggérant la possibilité d'une réutilisation à distance des volumes acquis aussi bien dans

le temps que dans l'espace, et donc de permettre le transfert de volumes et leur interprétation dans des centre de références.

Résumé des niveaux de preuve :

- *L'échographie 3D semble montrer un intérêt pour caractériser les atteintes endométriosiques profondes postérieures extra-digestives (NP2) ;*
- *Il ne semble pas y avoir de supériorité par rapport à l'écho 2D pour caractériser une atteinte rectosigmoïdienne (NP2)*

V Les endométrioses urinaires

Doit-on réaliser une échographie rénale systématique lors d'une échographie pelvienne réalisée pour bilan d'endométriose ?

L'endométriose urinaire atteint en premier lieu la vessie (87 %), suivie des uretères (11 %) et des reins (2 %) (63). Dans le cas de la vessie, elle se définit par la présence de glandes endométriales et de stroma dans le muscle détrusor (63). Les atteintes urétérales, beaucoup plus rares, sont secondaires soit à une compression extrinsèque par une lésion endométriosique arrivant au contact de l'uretère (nodule endométriosique du LUS, du TU ou digestif), soit à une lésion endométriosique urétérale intrinsèque (63). Les uretères sains ne sont habituellement pas visibles en échographie dans leur trajet paramétrial. Seules les dilatations urétérales sus-jacentes, secondaires à une infiltration endométriosique, sont visibles en échographie. Elles peuvent avoir pour conséquence une urétérohydronéphrose se constituant silencieusement et faisant toute la gravité de ces atteintes.

Sur une série rétrospective de 750 patientes présentant une endométriose, Carmignani retrouvait 3 % de dilatation des cavités pyélocalicielles dont 56 % étaient asymptomatiques (64). Il n'était pas retrouvé de symptôme ou de contexte spécifique permettant de faire indiquer la recherche d'une dilatation des cavités pyélocalicielles. Ils proposaient donc de faire réaliser à titre systématique une échographie rénale dans le bilan diagnostic, tout en précisant qu'une étude coût-bénéfice restait nécessaire pour justifier pleinement la systématisation de cette échographie. Sur une série prospective monocentrique de 848 patientes présentant des douleurs pelviennes chroniques, Pateman *et al.* rapportent un taux de 3,8 % (n = 17) d'atteintes urinaires, dont 60 % (n = 12) présentaient une urétero-hydronéphrose (65). Les auteurs concluent également que ce taux important de dilatation urétérale justifie la réalisation systématique d'un temps rénal supplémentaire à l'échographie en cas d'atteinte urinaire en raison de son caractère simple, rapide et fiable. Dans une revue de la littérature publiée en 2017, Cavaco-Gomes *et al.* Rapportent, sur un total de 700 patientes porteuses d'une endométriose urétérale, un taux de dilatation des cavités pyélocalicielles pré-opératoire de 48 % (66).

Sur une série rétrospective de 405 patientes présentant une endométriose profonde postérieure, Donnez *et al.* rapportaient 18 cas (4,4 %) de dilatation des cavités pyélocalicielles dont 98 % concernaient des nodules de plus de 3 cm (67).

Sur une série retrospective unicentrique de 658 patientes opérées d'une endométriose profonde, Alves *et al.* rapportent 28 cas de dilatation urétérale et hydronéphrose (4,3 %) (68). Dix patientes (35,7 %) présentaient une atteinte intrinsèque confirmée à l'histologie, les 18 autres (54,3 %) présentaient une atteinte extrinsèque. Il existait un nodule de la cloison rectovaginale dans 71 % des cas, une lésion digestive dans 42 % des cas et une lésion de la vessie dans 18 % des cas.

L'étude prospective multicentrique du groupe FRIENDS publiée par Roman *et al.* sur 1 135 patientes opérées d'une endométriose rectosigmoïdienne a montré un taux de dilatation urétéral de 13,4 %, avec 6,8 % d'hydronéphrose (69).

Dans une série prospective récente de 200 patientes ayant eu une échographie systématique des voies urinaires par voie vaginale puis abdominale avant chirurgie pour endométriose, Carfagna *et*

al. rapportent 13 cas de dilatations urétérales (6,5 %) (70). Une hydronéphrose était associée dans six cas (43 %). Les deux uretères auraient été visualisés à l'échographie endovaginale dans 100 % des cas, les dilatations urétérales étaient visibles sous la forme de structures tubulaires hypo-échogènes de diamètre augmenté (> 6 mm) avec un diamètre normal au-dessous de la zone de sténose. Les dilatations urétérales étaient associées à des lésions du rectum dans 100 % des cas, du torus *uterinum* dans 92 %, des LUS dans 54 % et de la vessie dans 7,6 % des cas.(70)

Résumé des niveaux de preuve :

- *L'échographie rénale par voie abdominale diagnostique de façon fiable les dilatations pyélocalicielles (NP1) ;*
- *Une dilatation pyélocalicielle est présente dans 50 à 60 % des endométrioses urinaires (NP3) ;*
- *Une dilatation pyélocalicielle est présente dans 5 % des endométrioses profondes postérieures et jusqu'à 11 % lorsque les lésions sont > 3 cm (NP3) ;*
- *L'échographie endovaginale réalisée par un expert peut diagnostiquer une dilatation urétérale et visualiser la zone de la sténose (NP4) ;*
- *Une partie des dilatations urétérales avec ou sans hydronéphrose associées aux lésions d'endométriose sont asymptomatiques (NP4).*

Proposition de recommandation :

- **La réalisation d'une échographie du rein et des voies urinaires est recommandée en cas d'atteinte endométriosique urinaire (Grade B) ;**
- **La recherche d'une dilatation pyélocalicielle est recommandée en cas de découverte d'une endométriose pelvienne profonde (Grade C).**

Quelles sont les performances de l'échographie pelvienne dans le diagnostic des lésions d'endométriose vésicale ?

Le Tableau 10 résume les performances diagnostiques de l'échographie et de l'IRM dans le diagnostic des endométrioses vésicales. Nous n'avons pas retrouvé d'études prospectives comparant l'échographie à l'IRM.

Tableau 10. Performances diagnostiques de l'échographie endovaginale et de l'IRM dans le diagnostic de l'endométriose vésicale.

Études		EEV							IRM						
	+/n	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)	LR+ (%)	LR- (%)	Acc (%)	Se (%)	spé (%)	VPP (%)	VPN (%)	LR+ (%)	LR- (%)	Acc (%)
Guerriero 2008 (29)	4/90	100	100	100	100	∞	0	100	-	-	-	-	-	-	-
Tammaa 2015 (71)	4/67	67	97	50	98	20.7	0.34	95	-	-	-	-	-	-	-
Leon 2014 (31)	5/51	20	100	100	92.6	∞	0.80	92.7	-	-	-	-	-	-	-
Exacoustos 2014 (54)	8/104	100	96.9	72.7	100	32.0	0	97.1	-	-	-	-	-	-	-
Holland 2013 (34)	5/198	100	100	100	100	∞	∞	100	-	-	-	-	-	-	-
Vimercati 2012 (53)	6/90	67.7	100	100	97.7	∞	0.3	97.8	33.3	100-	-100	95.5	-	-	95.6
Hudelist 2011 (46)	4/129	25	100	100	98	75.6	0.75	98	-	-	-	-	-	-	-

Études		EEV							IRM						
Bazot 2004 (33)	7/142	71.4	100	100	98.5	-	-	98.6	-	-	-	-	-	-	-
Hottat 2009 (72)	2/41	-	-	-	-	-	-	-	50	100	100	97.5	∞	0.50	97.6
Chamié 2009 (73)	13/92	-	-	-	-	-	-	-	23.1	100	100	88.8	∞	0.77	89.1
Di Paola 2015 (74)	12/115								25	100	100	92			92
Bazot 2011 (75)	8/40								87	100					
Kruger 2013 (76)	81/152								80	77					

EEV : Échographie endovaginale, IRM : Imagerie par résonance magnétique, Se sensibilité, Sp : Spécificité, VPP : Valeur prédictive positive, VPN : Valeur prédictive négative, Acc : Précision, LR+ et - : Rapports vraisemblance positifs et négatifs.

Tableau 4. Performance de l'échographie vaginale dans l'endométriose profonde antérieure (24).

Auteurs	*Location of Endometriosis*	n	Se %	Sp %	VPP %	VPN %	RV+	RV−
Guerriero (32)	Cul-de-sac utéro-vaginal	18	33	100	ND	ND	∞	0.67
	Vessie	4	100	100	ND	ND	∞	0
Bazot (33)	Vessie	7	71.4	100	100	98.5	ND	ND
Hudelist (26)	Vessie	3.10%	50	98	50	98	31.25	0.51
Leon (31)	Vessie	5	20	100	ND	ND	NA	0.8
Holland (34)	Vessie	5	100	100	100	100	∞	0
	Cul-de-sac utéro-vaginal	6	16.7	99	33.3	97.4	16	0.84

Se : Sensibilité, Sp : Spécificité, VPP et VPN : Valeur prédictive positive et négative, RV : Rapport de vraisemblance, US : Utéro-sacré, NC : Non calculé.

En reprenant les études présentées dans le Tableau 3, Guerriero *et al.* Retrouvent, pour l'échographie endovaginale, une sensibilité de 62 % (IC 95 % : 40-80 %) et une specificité de 100 % (IC 95 % 97-100 %), alors que Medeiros *et al.* montraient pour l'IRM pelvienne une sensibilité de 64 % (IC 95 % : [48 ;77] %) pour une spécificité de 98 % (IC 95 % : [96 ;99] %) (77). Bien qu'il n'existe pas d'étude de large cohorte ni de méta-analyse comparant les deux procédures, il semble donc que l'IRM pelvienne et l'échographie endovaginale soient globalement équivalentes dans le diagnostic des atteintes vésicales. Dans sa revue récente sur l'endométriose vésicale, Leone Roberti Maggiore *et al.* reprennent ces résultats et proposent de réaliser l'échographie pelvienne en première intention car son efficacité est similaire à l'IRM pelvienne alors que son coût est très inferieur (78).

Concernant les atteintes urétérales, Pateman *et al.* retrouvaient une sensibilité de 92 % et une spécificité de 100 %. C'est la seule étude ayant étudié l'efficacité de l'échographie dans l'endométriose urétérale. L'étude de Chamié *et al.* avait également évalué l'efficacité de l'IRM pelvienne dans le diagnostic des endométrioses urétérale, retrouvant également une très bonne spécificité (100 %), mais une moindre sensibilité (50 %) (73). Ces données suggèrent, sans le démontrer, que l'échographie endovaginale pratiquée par certains experts serait plus performante que l'IRM pelvienne.

La cystoscopie a un intérêt limité, car elle est normale dans 50 % des cas dans d'authentiques lésions vésicales en raison de l'origine intra-péritonéale des lésions (79). La biopsie est le plus souvent non contributive pour les mêmes raisons, et la résection trans-urétérale de la lésion ne doit être pratiquée qu'en cas doute diagnostique (80). Nous avions comparé, dans une étude rétrospective, les performances de l'échographie 3D, de l'IRM et de la cystoscopie sur une série de huit patientes atteintes d'endométriose vésicale (81). Avec les limites du caractère rétrospectif, nous avions trouvé que l'échographie semblait supérieure à la cystoscopie et à l'IRM (une lésion vésicale n'avait pas été diagnostiquée en IRM, alors que l'examen avait été réalisé vessie vide).

Résumé des niveaux de preuve :

- *L'échographie endovaginale a une sensibilité modeste (62 %) et une spécificité excellente (100 %) pour le diagnostic de l'endométriose vésicale (NP2) ;*
- *L'échographie comme l'IRM permettent la détection des atteintes vésicales et des urétéro-hydronéphrose (NP2) ;*
- *L'échographie endovaginale semble équivalente à l'IRM pelvienne dans le diagnostic des endométrioses vésicales (NP4) ;*
- *L'échographie endovaginale a une bonne sensibilité (92 %) pour le diagnostic de l'endométriose urétérale (NP3).*

Proposition de recommandation :

- **Pour confirmer le diagnostic d'endométriose profonde urinaire, les examens de deuxième intention recommandés sont l'échographie pelvienne ou l'IRM pelvienne (Grade B) ;**
- **L'échographie pelvienne de deuxieme intention doit être réalisée par un échographiste référent (Grade B) ;**
- **L'IRM pelvienne de deuxième intention doit être interprétée par un radiologue référent (Grade B).**

Références

1. Mais V, Guerriero S, Ajossa S, Angiolucci M, Paoletti AM, Melis GB. The efficiency of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrioma. Fertility and sterility. 1993;60(5):776-80. Epub 1993/11/01.

2. Guerriero S, Mais V, Ajossa S, Melis GB. Predictive value of color Doppler for ovarian endometrioma. Fertility and sterility. 1995;63(5):1136-7. Epub 1995/05/01.

3. Van Holsbeke C, Van Calster B, Guerriero S, Savelli L, Leone F, Fischerova D, *et al.* Imaging in gynaecology: How good are we in identifying endometriomas? Facts, views & vision in ObGyn. 2009;1(1):7-17. Epub 2009/01/01.

4. Bazot M, Darai E, Biau DJ, Ballester M, Dessolle L. Learning curve of transvaginal ultrasound for the diagnosis of endometriomas assessed by the cumulative summation test (LC-CUSUM). Fertility and sterility. 2011;95(1):301-3. Epub 2010/09/21.

5. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, *et al.* ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod. 2014;29(3):400-12. Epub 2014/01/18.

6. Van Holsbeke C, Van Calster B, Guerriero S, Savelli L, Paladini D, Lissoni AA, *et al.* Endometriomas: their ultrasound characteristics. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2010;35(6):730-40. Epub 2010/05/27.

7. Patel MD, Feldstein VA, Chen DC, Lipson SD, Filly RA. Endometriomas: diagnostic performance of US. Radiology. 1999;210(3):739-45. Epub 1999/04/20.

8. Savelli L. Transvaginal sonography for the assessment of ovarian and pelvic endometriosis: how deep is our understanding? Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2009;33(5):497-501. Epub 2009/04/30.

9. Guerriero S, Van Calster B, Somigliana E, Ajossa S, Froyman W, De Cock B, *et al.* Age-related differences in the sonographic characteristics of endometriomas. Hum Reprod. 2016;31(8):1723-31. Epub 2016/06/11.

10. Mascilini F, Moruzzi C, Giansiracusa C, Guastafierro F, Savelli L, De Meis L, *et al.* Imaging in gynecological disease. 10: Clinical and ultrasound characteristics of decidualized endometriomas surgically removed during pregnancy. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2014;44(3):354-60. Epub 2014/02/06.

11. Bailleux M, Bernard JP, Benachi A, Deffieux X. Ovarian endometriosis during pregnancy: a series of 53 endometriomas. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2017;209:100-4. Epub 2015/10/21.

12. Vercellini P, Ragni G, Trespidi L, Oldani S, Panazza S, Crosignani PG. Adenomyosis: a deja vu? Obstetrical & gynecological survey. 1993;48(12):789-94. Epub 1993/12/01.

13. Bazot M, Cortez A, Darai E, Rouger J, Chopier J, Antoine JM, *et al.* Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: correlation with histopathology. Hum Reprod. 2001;16(11):2427-33. Epub 2001/10/27.

14. Atri M, Reinhold C, Mehio AR, Chapman WB, Bret PM. Adenomyosis: US features with histologic correlation in an in-vitro study. Radiology. 2000;215(3):783-90. Epub 2000/06/01.

15. Exacoustos C, Brienza L, Di Giovanni A, Szabolcs B, Romanini ME, Zupi E, *et al.* Adenomyosis: three-dimensional sonographic findings of the junctional zone and correlation with histology. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2011;37(4):471-9. Epub 2011/03/25.

16. Meredith SM, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Diagnostic accuracy of transvaginal sonography for the diagnosis of adenomyosis: systematic review and metaanalysis. American journal of obstetrics and gynecology. 2009;201(1):107 e1-6. Epub 2009/04/29.

17. Champaneria R, Abedin P, Daniels J, Balogun M, Khan KS. Ultrasound scan and magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: systematic review comparing test accuracy. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2010;89(11):1374-84. Epub 2010/10/12.

18. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Sorensen JS, Ledertoug S, Olesen F. Magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography for the diagnosis of adenomyosis. Fertility and sterility. 2001;76(3):588-94. Epub 2001/09/05.

19. Exacoustos C, Manganaro L, Zupi E. Imaging for the evaluation of endometriosis and adenomyosis. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2014;28(5):655-81. Epub 2014/05/28.

20. Vinci V, Saldari M, Sergi ME, Bernardo S, Rizzo G, Porpora MG, *et al.* MRI, US or real-time virtual sonography in the evaluation of adenomyosis? La Radiologia medica. 2017. Epub 2017/02/16.

21. Fraser MA, Agarwal S, Chen I, Singh SS. Routine *vs*. expert-guided transvaginal ultrasound in the diagnosis of endometriosis: a retrospective review. Abdominal imaging. 2015;40(3):587-94. Epub 2014/09/23.

22. Piessens S, Healey M, Maher P, Tsaltas J, Rombauts L. Can anyone screen for deep infiltrating endometriosis with transvaginal ultrasound? The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology. 2014;54(5):462-8. Epub 2014/10/08.

23. Tammaa A, Fritzer N, Strunk G, Krell A, Salzer H, Hudelist G. Learning curve for the detection of pouch of Douglas obliteration and deep infiltrating endometriosis of the rectum. Hum Reprod. 2014;29(6):1199-204. Epub 2014/04/30.

24. Menakaya U, Reid S, Infante F, Condous G. Systematic evaluation of women with suspected endometriosis using a 5-domain sonographically based approach. Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine. 2015;34(6):937-47. Epub 2015/05/28.

25. Bazot M, Malzy P, Cortez A, Roseau G, Amouyal P, Darai E. Accuracy of transvaginal sonography and rectal endoscopic sonography in the diagnosis of deep infiltrating endometriosis. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2007;30(7):994-1001. Epub 2007/11/10.

26. Hudelist G, English J, Thomas AE, Tinelli A, Singer CF, Keckstein J. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for non-invasive diagnosis of bowel endometriosis: systematic review and meta-analysis. Ultrasound in obstetrics

& gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2011;37(3):257-63. Epub 2010/10/19.

27. Holland TK, Hoo WL, Mavrelos D, Saridogan E, Cutner A, Jurkovic D. Reproducibility of assessment of severity of pelvic endometriosis using transvaginal ultrasound. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2013;41(2):210-5. Epub 2012/06/30.

28. Saccardi C, Cosmi E, Borghero A, Tregnaghi A, Dessole S, Litta P. Comparison between transvaginal sonography, saline contrast sonovaginography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of posterior deep infiltrating endometriosis. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2012;40(4):464-9. Epub 2012/01/19.

29. Guerriero S, Ajossa S, Gerada M, Virgilio B, Angioni S, Melis GB. Diagnostic value of transvaginal 'tenderness-guided' ultrasonography for the prediction of location of deep endometriosis. Hum Reprod. 2008;23(11):2452-7. Epub 2008/07/31.

30. Reid S, Lu C, Hardy N, Casikar I, Reid G, Cario G, *et al.* Office gel sonovaginography for the prediction of posterior deep infiltrating endometriosis: a multicenter prospective observational study. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2014;44(6):710-8. Epub 2014/05/28.

31. Leon M, Vaccaro H, Alcazar JL, Martinez J, Gutierrez J, Amor F, *et al.* Extended transvaginal sonography in deep infiltrating endometriosis: use of bowel preparation and an acoustic window with intravaginal gel: preliminary results. Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine. 2014;33(2):315-21. Epub 2014/01/23.

32. Guerriero S, Ajossa S, Gerada M, D'Aquila M, Piras B, Melis GB. "Tenderness-guided" transvaginal ultrasonography: a new method for the detection of deep endometriosis in patients with chronic pelvic pain. Fertility and sterility. 2007;88(5):1293-7. Epub 2007/06/06.

33. Bazot M, Thomassin I, Hourani R, Cortez A, Darai E. Diagnostic accuracy of transvaginal sonography for deep pelvic endometriosis. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2004;24(2):180-5. Epub 2004/08/03.

34. Holland TK, Cutner A, Saridogan E, Mavrelos D, Pateman K, Jurkovic D. Ultrasound mapping of pelvic endometriosis: does the location and number of lesions affect the diagnostic accuracy? A multicentre diagnostic accuracy study. BMC women's health. 2013;13:43. Epub 2013/10/30.

35. Guerriero S, Ajossa S, Minguez JA, Jurado M, Mais V, Melis GB, *et al.* Accuracy of transvaginal ultrasound for diagnosis of deep endometriosis in uterosacral ligaments, rectovaginal septum, vagina and bladder: systematic review and meta-analysis. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2015;46(5):534-45. Epub 2015/08/08.

36. Guerriero S, Ajossa S, Orozco R, Perniciano M, Jurado M, Melis GB, *et al.* Accuracy of transvaginal ultrasound for diagnosis of deep endometriosis in the rectosigmoid: systematic review and meta-analysis. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2016;47(3):281-9. Epub 2015/07/28.

37. Bazot M, Detchev R, Cortez A, Amouyal P, Uzan S, Darai E. Transvaginal sonography and rectal endoscopic sonography for the assessment of pelvic endometriosis: a preliminary comparison. Hum Reprod. 2003;18(8):1686-92. Epub 2003/07/23.

38. Carbognin G, Girardi V, Pinali L, Raffaelli R, Bergamini V, Pozzi Mucelli R. Assessment of pelvic endometriosis: correlation of US and MRI with laparoscopic findings. La Radiologia medica. 2006;111(5):687-701. Epub 2006/06/23.

39. Abrao MS, Goncalves MO, Dias JA, Jr., Podgaec S, Chamie LP, Blasbalg R. Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. Hum Reprod. 2007;22(12):3092-7. Epub 2007/10/20.

40. Valenzano Menada M, Remorgida V, Abbamonte LH, Nicoletti A, Ragni N, Ferrero S. Does transvaginal ultrasonography combined with water-contrast in the rectum aid in the diagnosis of rectovaginal endometriosis infiltrating the bowel? Hum Reprod. 2008;23(5):1069-75. Epub 2008/03/04.

41. Piketty M, Chopin N, Dousset B, Millischer-Bellaische AE, Roseau G, Leconte M, *et al.* Preoperative work-up for patients with deeply infiltrating endometriosis: transvaginal ultrasonography must definitely be the first-line imaging examination. Hum Reprod. 2009;24(3):602-7. Epub 2008/12/20.

42. Bazot M, Lafont C, Rouzier R, Roseau G, Thomassin-Naggara I, Darai E. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. Fertility and sterility. 2009;92(6):1825-33. Epub 2008/11/21.

43. Hudelist G, Oberwinkler KH, Singer CF, Tuttlies F, Rauter G, Ritter O, *et al.* Combination of transvaginal sonography and clinical examination for preoperative diagnosis of pelvic endometriosis. Hum Reprod. 2009;24(5):1018-24. Epub 2009/02/10.

44. Goncalves MO, Podgaec S, Dias JA, Jr., Gonzalez M, Abrao MS. Transvaginal ultrasonography with bowel preparation is able to predict the number of lesions and rectosigmoid layers affected in cases of deep endometriosis, defining surgical strategy. Hum Reprod. 2010;25(3):665-71. Epub 2009/12/22.

45. Altman DG, Dore CJ. Baseline comparisons in randomized clinical trials. Statistics in medicine. 1991;10(5):797-9. Epub 1991/05/01.

46. Hudelist G, Ballard K, English J, Wright J, Banerjee S, Mastoroudes H, *et al.* Transvaginal sonography *vs*. clinical examination in the preoperative diagnosis of deep infiltrating endometriosis. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2011;37(4):480-7.

47. Hudelist G, Fritzer N, Staettner S, Tammaa A, Tinelli A, Sparic R, *et al.* Uterine sliding sign: a simple sonographic predictor for presence of deep infiltrating endometriosis of the rectum. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2013;41(6):692-5. Epub 2013/02/13.

48. Menakaya U, Reid S, Lu C, Bassem G, Infante F, Condous G. Performance of ultrasound-based endometriosis staging system (UBESS) for predicting level of complexity of laparoscopic surgery for endometriosis. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2016;48(6):786-95. Epub 2016/01/15.

49. Dessole S, Farina M, Rubattu G, Cosmi E, Ambrosini G, Nardelli GB. Sonovaginography is a new technique for assessing rectovaginal endometriosis. Fertility and sterility. 2003;79(4):1023-7. Epub 2003/05/17.

50. Bratila E, Comandasu DE, Coroleuca C, Cirstoiu MM, Berceanu C, Mehedintu C, *et al.* Diagnosis of endometriotic lesions by sonovaginography with ultrasound gel. Medical ultrasonography. 2016;18(4):469-74. Epub 2016/12/17.

51. Leone Roberti Maggiore U, Biscaldi E, Vellone VG, Venturini PL, Ferrero S. Magnetic resonance enema *vs* rectal water-contrast transvaginal sonography in diagnosis of rectosigmoid endometriosis. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2017;49(4):524-32. Epub 2016/04/12.

52. Fratelli N, Scioscia M, Bassi E, Musola M, Minelli L, Trivella G. Transvaginal sonography for preoperative assessment of deep endometriosis. Journal of clinical ultrasound : JCU. 2013;41(2):69-75. Epub 2012/12/13.

53. Vimercati A, Achilarre MT, Scardapane A, Lorusso F, Ceci O, Mangiatordi G, *et al.* Accuracy of transvaginal sonography and contrast-enhanced magnetic resonance-colonography for the presurgical staging of deep infiltrating endometriosis. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2012;40(5):592-603. Epub 2012/04/27.

54. Exacoustos C, Malzoni M, Di Giovanni A, Lazzeri L, Tosti C, Petraglia F, *et al.* Ultrasound mapping system for the surgical management of deep infiltrating endometriosis. Fertility and sterility. 2014;102(1):143-50 e2. Epub 2014/05/06.

55. Savelli L, Manuzzi L, Coe M, Mabrouk M, Di Donato N, Venturoli S, *et al.* Comparison of transvaginal sonography and double-contrast barium enema for diagnosing deep infiltrating endometriosis of the posterior compartment. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2011;38(4):466-71. Epub 2011/06/10.

56. Griffiths A, Koutsouridou R, Vaughan S, Penketh R, Roberts SA, Torkington J. Transrectal ultrasound and the diagnosis of rectovaginal endometriosis: a prospective observational study. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2008;87(4):445-8. Epub 2008/04/03.

57. Rossi L, Palazzo L, Yazbeck C, Walker F, Chis C, Luton D, *et al.* Can rectal endoscopic sonography be used to predict infiltration depth in patients with deep infiltrating endometriosis of the rectum? Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2014;43(3):322-7. Epub 2013/06/12.

58. Chapron C, Vieira M, Chopin N, Balleyguier C, Barakat H, Dumontier I, *et al.* Accuracy of rectal endoscopic ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of rectal involvement for patients presenting with deeply infiltrating endometriosis. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2004;24(2):175-9. Epub 2004/08/03.

59. Bergamini V, Ghezzi F, Scarperi S, Raffaelli R, Cromi A, Franchi M. Preoperative assessment of intestinal endometriosis: A comparison of transvaginal sonography with water-contrast in the rectum, transrectal sonography, and barium enema. Abdominal imaging. 2010;35(6):732-6. Epub 2010/04/07.

60. Roman H, Kouteich K, Gromez A, Hochain P, Resch B, Marpeau L. Endorectal ultrasound accuracy in the diagnosis of rectal endometriosis infiltration depth. Fertility and sterility. 2008;90(4):1008-13. Epub 2007/11/21.

61. Guerriero S, Saba L, Ajossa S, Peddes C, Angiolucci M, Perniciano M, *et al.* Three-dimensional ultrasonography in the diagnosis of deep endometriosis. Hum Reprod. 2014;29(6):1189-98. Epub 2014/03/26.

62. Pascual MA, Guerriero S, Hereter L, Barri-Soldevila P, Ajossa S, Graupera B, *et al.* Three-dimensional sonography for diagnosis of rectovaginal septum endometriosis: interobserver agreement. Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine. 2013;32(6):931-5. Epub 2013/05/30.

63. Comiter CV. Endometriosis of the urinary tract. The Urologic clinics of North America. 2002;29(3):625-35. Epub 2002/12/13.

64. Carmignani L, Vercellini P, Spinelli M, Fontana E, Frontino G, Fedele L. Pelvic endometriosis and hydroureteronephrosis. Fertility and sterility. 2010;93(6):1741-4. Epub 2009/02/10.

65. Pateman K, Holland TK, Knez J, Derdelis G, Cutner A, Saridogan E, *et al.* Should a detailed ultrasound examination of the complete urinary tract be routinely performed in women with suspected pelvic endometriosis? Hum Reprod. 2015;30(12):2802-7. Epub 2015/10/05.

66. Cavaco-Gomes J, Martinho M, Gilabert-Aguilar J, Gilabert-Estelles J. Laparoscopic management of ureteral endometriosis: A systematic review. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2017;210:94-101. Epub 2016/12/17.

67. Donnez J, Nisolle M, Squifflet J. Ureteral endometriosis: a complication of rectovaginal endometriotic (adenomyotic) nodules. Fertility and sterility. 2002;77(1):32-7. Epub 2002/01/10.

68. Alves J, Puga M, Fernandes R, Pinton A, Miranda I, Kovoor E, *et al.* Laparoscopic Management of Ureteral Endometriosis and Hydronephrosis Associated With Endometriosis. Journal of minimally invasive gynecology. 2017;24(3):466-72. Epub 2017/01/17.

69. Roman H. A national snapshot of the surgical management of deep infiltrating endometriosis of the rectum and colon in France in 2015: A multicenter series of 1135 cases. Journal of gynecology obstetrics and human reproduction. 2017;46(2):159-65. Epub 2017/04/14.

70. Carfagna P, De Cicco Nardone C, De Cicco Nardone A, Testa AC, Scambia G, Marana R, *et al.* The Role of Transvaginal Ultrasound in the Evaluation of Ureteral Involvement in Deep Endometriosis. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2017. Epub 2017/05/17.

71. Tammaa A, Fritzer N, Lozano P, Krell A, Salzer H, Salama M, *et al.* Interobserver agreement and accuracy of

non-invasive diagnosis of endometriosis by transvaginal sonography. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2015;46(6):737-40. Epub 2015/03/15.

72. Hottat N, Larrousse C, Anaf V, Noel JC, Matos C, Absil J, *et al.* Endometriosis: contribution of 3.0-T pelvic MR imaging in preoperative assessment--initial results. Radiology. 2009;253(1):126-34. Epub 2009/07/09.

73. Chamie LP, Blasbalg R, Goncalves MO, Carvalho FM, Abrao MS, de Oliveira IS. Accuracy of magnetic resonance imaging for diagnosis and preoperative assessment of deeply infiltrating endometriosis. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2009;106(3):198-201. Epub 2009/05/27.

74. Di Paola V, Manfredi R, Castelli F, Negrelli R, Mehrabi S, Pozzi Mucelli R. Detection and localization of deep endometriosis by means of MRI and correlation with the ENZIAN score. European journal of radiology. 2015;84(4):568-74. Epub 2015/01/22.

75. Bazot M, Gasner A, Lafont C, Ballester M, Darai E. Deep pelvic endometriosis: limited additional diagnostic value of postcontrast in comparison with conventional MR images. European journal of radiology. 2011;80(3):e331-9. Epub 2011/01/11.

76. Kruger K, Behrendt K, Niedobitek-Kreuter G, Koltermann K, Ebert AD. Location-dependent value of pelvic MRI in the preoperative diagnosis of endometriosis. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2013;169(1):93-8. Epub 2013/03/13.

77. Medeiros LR, Rosa MI, Silva BR, Reis ME, Simon CS, Dondossola ER, *et al.* Accuracy of magnetic resonance in deeply infiltrating endometriosis: a systematic review and meta-analysis. Archives of gynecology and obstetrics. 2015;291(3):611-21. Epub 2014/10/08.

78. Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S, Candiani M, Somigliana E, Vigano P, Vercellini P. Reply to Rodolfo Montironi, Silvia Gasparrini, Antonio Lopez-Beltran, et al's Letter to the Editor re: Umberto Leone Roberti Maggiore, Simone Ferrero, Massimo Candiani, *et al.* Bladder Endometriosis: A Systematic Review of Pathogenesis, Diagnosis, Treatment, Impact on Fertility, and Risk of Malignant Transformation. Eur Urol 2017;71:790-807. Benign Mullerian Lesions in the Urinary Bladder: Endometriosis, Endocervicosis, Endosalpingiosis, and Mullerianosis. European urology. 2017. Epub 2017/06/07.

79. Vercellini P, Frontino G, Pisacreta A, De Giorgi O, Cattaneo M, Crosignani PG. The pathogenesis of bladder detrusor endometriosis. American journal of obstetrics and gynecology. 2002;187(3):538-42. Epub 2002/09/19.

80. Vercellini P, Carmignani L, Rubino T, Barbara G, Abbiati A, Fedele L. Surgery for deep endometriosis: a pathogenesis-oriented approach. Gynecologic and obstetric investigation. 2009;68(2):88-103. Epub 2009/05/30.

81. Thonnon C, Philip CA, Fassi-Fehri H, Bisch C, Coulon A, de Saint-Hilaire P, *et al.* Three-dimensional ultrasound in the management of bladder endometriosis. Journal of minimally invasive gynecology. 2015;22(3):403-9. Epub 2014/12/03.

5. Performance des endoscopies diagnostiques (coloscopie, fertiloscopie, hystéroscopie, cystoscopie, cœlioscopie) en cas d'endométriose

RPC CNGOF-HAS

Résumé

Objectif :

Évaluer les performances diagnostiques des endoscopies, soit la coloscopie, la cystoscopie, l'hystéroscopie, la fertiloscopie et la cœlioscopie, en cas d'endométriose, dans le cadre des recommandations pour la pratique clinique réalisées par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF).

Matériel et Méthode :

Revue exhaustive de la littérature anglo-saxonne et française sur les performances diagnostiques des endoscopies en cas d'endométriose.

Résultats et conclusion :

La cœlioscopie diagnostique est indiquée chez les patientes ayant des symptômes ou une infertilité faisant suspecter une endométriose alors que les examens pré-opératoires pertinents n'ont pas permis d'affirmer l'endométriose (grade C). Il est recommandé de réaliser des biopsies en cas de lésions typiques et atypiques lors d'une cœlioscopie diagnostique pour confirmer le diagnostic d'endométriose (Grade B). La fertiloscopie n'est pas recommandée dans le cadre du diagnostic de l'endométriose (grade C). Dans un contexte d'infertilité, une hystéroscopie en cas d'endométriose peut être réalisée pour éliminer la présence d'un polype ou d'une cloison utérine (grade C). La coloscopie n'est pas recommandée en première intention en cas de suspicion d'endométriose profonde postérieure (grade C).

Abstract

***Objective**:*

To provide clinical practice guidelines from the French college of obstetrics and gynecology (CNGOF), based on the best evidence available, concerning the diagnosis accuracy of endoscopy (laparoscopy, hysteroscopy, fertiloscopy, cystoscopy, colonoscopy) in case of endometriosis.

Material and methods:

English and french review of literature about the diagnosis accuracy of endoscopy in case of endometriosis.

Results and conclusion:

Laparoscopy is useful in case of suspected endometriosis in patients with symptoms or infertility when appropriate preoperative assessment is negative (grade C). Biopsies during diagnosis laparoscopy are recommended in case of typical or atypical lesions to confirm endometriosis (Grade B). It's not recommended to perform fertiloscopy in case of suspected endometriosis (Grade C). Hysteroscopy could be performed in case of suspected endometriosis and infertility to eliminate endometrial polyp or septate uterus (grade C). Colonoscopy is not recommended in case of suspected deep posterior endometriosis (grade C).

Mots clés : endométriose, diagnostic, cœlioscopie, cystoscopie, coloscopie, hystéroscopie, fertiloscopie

Key words : *endometriosis, diagnosis, laparoscopy, cystoscopy, colonoscopy, hysteroscopy, fertiloscopy*

Recherche documentaire

Ce travail s'appuie sur une revue exhaustive de la littérature anglo-saxonne et française (*PubMed*, *Medline*, *Cochrane library*, *Cochrane database of systematic reviews*) concernant les méta-analyses, essais randomisés, registres, études contrôlées et grandes études non contrôlées publiés sur les performances diagnostiques des endoscopies (coloscopie, cystoscopie, hystéroscopie, fertiloscopie et cœlioscopie) dans le cadre de l'endométriose jusqu'en août 2017. Après une synthèse de la littérature (A Tardieu, F Sire et T Gauthier), les recommandations ont été élaborées par un groupe de travail. Ces recommandations ont été relues et amendées par un groupe de relecteurs experts. La méthodologie, suit les recommandations de la HAS [1, 2] avec un argumentaire scientifique pour chaque question (accompagnée du niveau de preuve, NP) et les recommandations gradées (A, B, C et accord d'experts) et validées à l'issue de la phase de relecture. La méthodologie répond aux critères de qualité recensés dans la grille d'évaluation de la qualité des RPC (grille AGREE).

Nous avons évalué les performances diagnostiques en cas d'endométriose des endoscopies, soit la coloscopie, la cystoscopie, l'hystéroscopie, la fertiloscopie et la cœlioscopie. La recherche bibliographique a reposé sur les mots clés suivants : *diagnosis, histology, accuracy, endometriosis, peritoneal endometriosis, deep endometriosis, adenomyosis, laparoscopy, hysteroscopy, transvaginal hydrolaparoscopy, fertiloscopy, fluorescence, autofluorescence, 5 aminilevulinic acid , cystoscopy, urinary symptoms, cyclic pain, colonoscopy*…

Cœlioscopie

Toutes les études évaluant de nouveaux procédés diagnostiques ou thérapeutiques considèrent cette exploration invasive comme groupe témoin.

Il est admis que la cœlioscopie est l'examen diagnostique de référence permettant de visualiser l'atteinte endométriosique [3, 4].

L'exploration coelioscopique

Le CNGOF recommande depuis 2007 que le compte rendu opératoire de la cœlioscopie diagnostique contienne la description précise du type des lésions, de leur étendue en surface, de l'infiltration en profondeur et des adhérences. Le compte rendu opératoire doit permettre de documenter la taille, le type, la localisation et l'extension de toutes les lésions endométriosiques, ainsi que les adhérences (accord professionnel). L'exploration cœlioscopique minutieuse abdominale puis pelvienne s'apparente aux recommandations émises pour la chirurgie oncologique (FIGO). En raison de la multifocalité de l'endométriose, l'inventaire comprend l'examen visuel des gouttières pariétocoliques, des coupoles diaphragmatiques, du foie, de l'épiploon, du tube digestif de l'appendice, du cul-de-sac vésico-utérin, des ligaments utéro-sacrés, du Douglas, de l'utérus, des trompes, des ovaires, des fossettes ovariennes et des uretères (CNGOF 2007l) [5].

La description de la normalité est également souhaitable. Une iconographie (photos et/ou schéma descriptif précis des lésions) ou un enregistrement sont conseillés (CNGOF 2007)[5].

Concernant les classifications coelioscopiques de l'endométriose, il n'existe aucune étude comparative permettant de privilégier une classification en particulier. Le NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) estime que les systèmes de classification ne permettent pas de guider le traitement en l'absence de corrélation évidente entre le stade et les symptômes [6].

Le CNGOF, en 2007, jugeait utile d'utiliser les classifications à disposition, permettant ainsi une standardisation des descriptions et du langage [5].

La classification rASRM (*revised American Society of Reproductive Medicine*) [7], évolution de la classification AFS (*American Fertility Society*) est la plus connue et la plus utilisée [8]. Les quatre stades sont facilement compréhensibles par les patientes [9]. Elle apparaît peu reproductible et mal corrélée avec les symptômes et la fertilité [9, 10]. Elle décrit uniquement les lésions péritonéales pelviennes et ovariennes et les adhérences. Cependant, la part rétropéritonéale de l'endométriose profonde n'est pas prise en compte [9]. Les atteintes endométriosiques de l'intestin, du système urinaire, du vagin, du col et extrapelviennes ne sont pas intégrées dans la classification [7].

La classification Enzian révisée pourrait être intéressante en complément de la classification rASRM. Elle prend en compte en effet les éléments rétropéritonéaux antérieurs (vagin et cloison recto-vaginale), latéraux (ligaments utéro-sacrés, paramètres et uretères) et postérieurs (rectum et colon sigmoïde) [7]. Cependant, il n'y a pas de données permettant de corréler la classification Enzian avec les symptômes et la fertilité. Il s'agit d'une classification utilisée préférentiellement dans les pays germaniques et peu diffusée dans la communauté internationale [7].

Proposition de recommandation :

Lors d'une cœlioscopie diagnostique réalisée pour suspicion d'endométriose, une description exhaustive et précise de la cavité abdomino-pelvienne et des types de lésions est recommandée dans le but de corréler les symptômes avec la pathologie et de guider la prise en charge thérapeutique (accord professionnel). L'utilisation des classifications

rASRM et Enzian est encouragée pour décrire l'étendue de l'endométriose (accord professionnel).

Performance diagnostique de la cœlioscopie

Nous nous sommes intéressés à la performance diagnostique de la cœlioscopie en cas d'endométriose. Est-il recommandé également de réaliser des biopsies systématiques ? Nous avons retenu dix études prospectives [11-20].

La pertinence diagnostique de la cœlioscopie varie en fonction du type de lésion visible.

Ainsi, certaines lésions présentent un aspect macroscopique caractéristique, c'est pourquoi on parle de lésions « typiques ». Elles sont faites de lésions pigmentées, se présentant sous la forme de petites granulations millimétriques ou de petits patchs de couleur bleue, marron ou noire. À ces lésions sont souvent associées des petites plaques fibreuses blanches plus ou moins rétractiles. Cet aspect est reconnu depuis très longtemps comme spécifique de l'endométriose. Par ailleurs, l'existence de lésions dites « atypiques » a été reconnue dans les années 1980. Ces lésions non pigmentées sont en fait plus fréquentes que les lésions précédentes, mais leur aspect est cependant hétérogène et beaucoup moins caractéristique. Ces lésions se présentent macroscopiquement comme des lésions en relief, papulaires, vésiculaires ou polypoïdes, de consistance molle, de couleur claire, framboisée, chamois, rouge ou bordeaux. Elles peuvent également se présenter sous forme de lésions inflammatoires, pétéchiales, entourées d'une vascularisation visible très intense [5, 12, 16, 19, 21, 22].

L'étude de Jansen *et al.* est une étude prospective ancienne incluant 77 patientes majoritairement infertiles pour lesquelles 137 lésions atypiques ont été prélevées en cours de cœlioscopie [19]. Les lésions endométriosiques atypiques étaient le plus souvent blanches (avec une endométriose histologiquement prouvée dans 81 % des cas avec n = 52), rouges (81 % des cas avec n = 16) ou glandulaires (67 % des cas avec n = 21). Les adhérences ovariennes (50 % avec n = 4), les lésions péritonéales jaune marronnées (47¨avec n = 19) et les défects péritonéaux (45 % avec n = 11) étaient parfois associés à de l'endométriose (NP3) [19].

L'étude de Nisolle *et al.* est une étude prospective ayant inclus 118 patientes ayant une cœlioscopie pour infertilité [11]. Le premier groupe était constitué de 86 patientes avec un diagnostic coelioscopique des lésions d'endométriose. Dans ce groupe (n = 52), les biopsies étaient aussi réalisées sur un péritoine visuellement normal. Le second groupe était constitué de 32 patientes chez qui il n'était pas suspecté d'endométriose et qui avaient eu des biopsies sur péritoine sain et au niveau des ligaments utéro-sacrés. Dans le groupe 1, 80 des 86 patientes avaient une histologie positive pour l'endométriose (93 %). Sur les biopsies réalisées sur péritoine sain, l'endométriose était découverte sur sept des 52 biopsies, soit 13 % (NP3). Dans le groupe 2, parmi les biopsies faites sur les ligaments utéro-sacrés (n = 32), seules deux retrouvaient de l'endométriose (6 %) (NP3) (VPN 93 %).

L'étude de Balasch *et al.* a évalué prospectivement la relation entre la contraception orale et le risque d'endométriose parmi 100 patientes ayant une cœlioscopie pour infertilité (n = 52) pour douleur pelvienne chronique (n = 18) ou une stérilisation tubaire (n = 30) [16].

Des biopsies péritonéales étaient faites dans les zones suspectes d'endométriose, mais également systématiquement au niveau des ligaments utéro-sacrés en l'absence de lésion visible. L'endométriose était visualisée chez 47 % des patientes. Cinquante patientes avaient une cœlioscopie et une histologie négative, et trois patientes avaient une histologie positive et une cœlioscopie sans lésion visualisée, soit 3 % de faux-négatifs. La sensibilité de la cœlioscopie déduite de cette étude était de 94 % (VPN 94 %) (NP3).

L'étude de Walter *et al.* [15] a évalué prospectivement la performance diagnostique de la cœlioscopie chez 44 patientes ayant une suspicion d'endométriose. Le score AFS (*American Fertility Society*) était surestimé (différence de 4 en moyenne) par l'exploration coelioscopique comparativement aux résultats histologiques définitifs ($p < 0,001$) (NP3). Le stade AFS était majoré dans 36 % des cas par la cœlioscopie (NP3). Un total de 138 biopsies sur des zones péritonéales suspectes était réalisé. L'endométriose était authentifiée par histologie dans seulement 52 % des cas. La performance diagnostique de l'exploration coelioscopique était de 62 % (NP3). La VPP et la sensibilité de la cœlioscopie étaient respectivement de 49 % et 97 % (NP3).

L'étude de Stratton *et al.* (2002) est une étude prospective comparative incluant 65 patientes ayant des douleurs pelviennes [13]. Sur les 65 patientes, 22 patientes avaient une atteinte très légère, 25 légère, neuf modérée, et neuf une atteinte sévère. Les patientes ayant un stade III ou IV selon l'ASRM (*American Society for Reproductive Medicine*) étaient plus susceptibles d'avoir une endométriose avérée que les patientes ayant un stade I ou II ($p < 0,01$) (NP3). Sur les 314 biopsies réalisées, 189 (61 %) étaient des lésions d'endométriose. La plupart des lésions étaient superficielles (47 % < 5 mm) et petites (87 % < 1 cm). Les endométriomes diagnostiqués cliniquement étaient plus susceptibles d'être confirmés comme étant de l'endométriose que les lésions péritonéales (88 *vs* 28 %) $p < 0,0005$ (NP3). Les lésions péritonéales avec des couleurs mixtes (75 %) ou les lésions blanches étaient confirmées comme étant de l'endométriose plus souvent que des lésions rouges ou noires (75 %, 66 %, 55 %, 47 % respectivement, $p < 0,001$). Plus les lésions d'endométriose étaient larges et profondes, plus il y avait de probabilité qu'elles soient de l'endométriose à l'histologie ($p = 0,004$ et $p < 0,0001$ respectivement) (NP3). La localisation des lésions n'étaient pas prédictive d'endométriose (NP3).

Une autre étude de Stratton *et al.* en 2003 [14], prospective, a évalué la performance diagnostique de l'IRM en cas d'endométriose avant la cœlioscopie. Sur les 48 patientes, 44 avaient des lésions suspectes d'endométriose. Il s'agissait des lésions péritonéales minimes ou légères dans 66 % des cas. La pertinence de la cœlioscopie était de 86 % (NP3).

L'étude de Mettler *et al.* [17] a évalué prospectivement la performance diagnostique de la cœlioscopie chez 164 patientes ayant une suspicion d'endométriose. Une endométriose était retrouvée dans 84 % des cas. Il s'agissait majoritairement d'endométriose stade I selon l'AFS (59,8 %) (NP3). Sur les 264 sites suspects d'endométriose, l'histologie était confirmée dans 53,8 % des cas. Les lésions rouges, noires ou blanches étaient associées à l'endométriose dans 100 %, 92 % et 31 % des cas.

L'étude de Marchino *et al.* [12] est une étude prospective comparative incluant 54 patientes. Le but était d'évaluer la corrélation entre le diagnostic visuel de l'endométriose en cœlioscopie et les résultats histologiques en limitant l'investigation aux lésions péritonéales. Les patientes incluses se plaignaient d'une douleur pelvienne chronique avec ou sans dysménorrhée et avec ou sans infertilité. Les patientes chez qui on suspectait un endométriome ou des kystes de l'ovaire étaient exclues. Toutes les cœlioscopies étaient réalisées par le même opérateur. Avant l'excision des lésions, toutes les zones présentant des lésions typiques et atypiques d'endométriose étaient décrites et leur localisation était précisée. L'endométriose était confirmée dans seulement 54 % des cas sur les 122 biopsies réalisées (NP3). Le taux de confirmation diagnostique était significativement plus élevé pour les lésions typiques que pour les lésions atypiques (64 % *vs* 42 %, $p < 0,05$). Le diagnostic histologique de fibrose était celui qui était le plus retrouvé dans les biopsies des lésions non endométriosiques. L'endométriose était le plus souvent retrouvée en cas de lésions papuleuses et vésiculeuses. Le score rAFS (AFS révisé) basé sur la laparoscopie était entre 1 et 60, alors que le même score après confirmation histologique était entre 0 et 48. Il s'agissait essentiellement d'endométriose minime ou légère. La différence était statistiquement significative avant et après confirmation histologique : 8,2 (5,5-11) et 5,8 (3-8,5) respectivement, avec $p < 0,01$ (NP3).

L'étude de De Almeida Filho est une étude ayant inclus 976 patientes entre 1994 et 2004 dans le cadre de douleurs pelviennes chroniques et/ou une infertilité [23]. Sur les 976 patientes, 468 patientes avaient une endométriose suspectée et confirmée dans 72% des cas (n = 337) (NP3). La sensibilité, la spécificité, la VPP et la VPN de la cœlioscopie étaient respectivement de 97,68 %, 79,23 %, 72 % et 98 % (NP3).

L'étude de Stegmann *et al.* a évalué prospectivement par régression multivariée quelles lésions péritonéales étaient les plus pertinentes à être biopsiées pour confirmer l'endométriose à partir d'une population de 114 patientes ayant des douleurs pelviennes chroniques [20]. Parmi les 487 lésions biopsiées, l'endométriose était confirmée dans 65,7 % des cas. Il s'agissait d'endométriose légère ou modérée le plus souvent (75 % de stade 1 et 2 rAFS). Les lésions des fossettes, du colon ou de l'appendice avaient 25 % plus de chance de présenter des signes histologiques d'endométriose que les lésions localisées sur l'utérus, les trompes, les ovaires, le cul-de-sac de Douglas ou les ligaments utéro-sacrés. La largeur de la lésion était prédictive d'endométriose (NP3). Les chances d'avoir une biopsie positive augmentaient de 5 % par millimètre de lésion. Comparativement aux stades 2-4 de la classification rAFS, les chances d'avoir une biopsie positive étaient réduites de 51 % en cas de stade 1 (NP3). Le type de lésions influençait également la pertinence de la biopsie. Le diagnostic d'endométriose augmentait de 87 % en cas de lésions mixtes comparativement aux lésions rouges ou blanches (NP3). L'âge et l'indice de masse corporelle n'étaient pas associés au diagnostic d'endométriose.

L'étude de Fernando *et al.* est une étude de cohorte prospective incluant 431 patientes, soit 1 439 biopsies réalisées entre septembre 2003 et juillet 2007 par cinq opérateurs expérimentés [18]. Le but de cette étude était de déterminer si la précision du diagnostic visuel de l'endométriose en cœlioscopie était déterminée par le stade de la maladie. Chaque patiente présentait des douleurs pelviennes chroniques ou une infertilité.

Sur un total de 1 439 biopsies parmi les 431 patientes, l'endométriose était confirmée dans 1 082 cas (75,2 %). Le stade ASRM était prédictif du diagnostic d'endométriose en cœlioscopie. Pour le Stade I selon l'ASRM (confirmé par l'histologie), 98 sur 197 patientes ont été diagnostiquées par la cœlioscopie, soit 49,7 % (NP2). Pour le stade II, III et IV, 80,3 %, 78,1 % et 78,9 % des patientes ont été diagnostiquées. La valeur prédictive positive de la cœlioscopie était de 75,2 % (65,6 %–84,6 %) tout stade confondu (NP2). La localisation de la lésion n'influençait pas la performance diagnostique. Le diagnostic coelioscopique était plus fréquent en cas de lésions profondes (*odds ratio* = 2,51 ; IC 95 % [1,50–4,18] ; $p < 0,01$) (NP2). La taille des lésions influençait également la performance diagnostique.

Récemment, le NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) a émis des recommandations sur le diagnostic de l'endométriose [6]. Concernant le rôle de la cœlioscopie à partir d'une revue de 17 études, elles sont similaires à celles émises par le CNGOF en 2007 [5]. La réalisation de biopsies systématiques est recommandée afin de confirmer le diagnostic d'endométriose et d'éliminer une autre histologie. Toutefois, une histologie négative n'élimine pas de façon certaine une endométriose.

Pour l'ESHRE (*European Society of Human Reproduction and Embryology*), une cœlioscopie négative semble suffisamment précise pour exclure une endométriose et aider le clinicien dans sa décision thérapeutique. Toutefois, cela sous-entend que la cœlioscopie diagnostique a été réalisée de façon satisfaisante et précédée des examens pré-opératoires adaptés [24].

Proposition de recommandation :

La majorité des études évaluant la cœlioscopie diagnostique en cas de suspicion d'endométriose ont été réalisées chez des patientes infertiles ou algiques. La cœlioscopie diagnostique peut être utile chez les patientes ayant des symptômes ou une infertilité

faisant suspecter une endométriose alors que les examens pré-opératoires pertinents n'ont pas permis d'affirmer l'endométriose (grade C). La performance diagnostique de la cœlioscopie en cas de suspicion d'endométriose chez des patientes symptomatiques ou infertiles se situe entre 62 et 86 % (NP2). La seule visualisation de lésions en cœlioscopie n'est pas suffisante pour affirmer le diagnostic d'endométriose. En cas de lésions suspectées macroscopiquement d'endométriose lors de la cœlioscopie, la confirmation histologique varie entre 52 et 75 %. La cœlioscopie peut surclasser les lésions (NP2). Les lésions superficielles, de petite taille et atypiques augmentent le risque de faux-positifs (NP2). Il est recommandé de réaliser des biopsies en cas de lésions typiques ou atypiques lors d'une cœlioscopie diagnostique pour confirmer le diagnostic d'endométriose (Grade B).

Intérêt de la fluorescence

La fluorescence pourrait être un outil permettant l'amélioration de la performance diagnostique de la cœlioscopie en cas d'endométriose. Nous avons retenu trois études prospectives comparatives [25-27].

L'étude de Malik *et al.* [26] est une étude prospective comparative incluant 37 patientes entre juillet 1997 et septembre 1998. Le but était d'évaluer si la pertinence diagnostique de la cœlioscopie était augmentée avec la fluorescence par l'utilisation de l'acide 5 aminolévulinique (5-ALA) dans le diagnostic d'endométriose. Chaque patiente absorbait du 5-ALA la veille de l'intervention (30 mg/kg). Une cœlioscopie était réalisée de lendemain avec, dans un premier temps, un diagnostic visuel avec lumière blanche, et, dans un deuxième temps, avec la fluorescence chez ces patientes ayant ingéré du 5ALA. Sur les 37 patientes, 32 présentaient de l'endométriose confirmée par l'histologie. La sensibilité diagnostique en cas de lésions non pigmentées ou de péritoine d'aspect normal était de 100 % avec la fluorescence et de 69 % avec la lumière blanche (NP3). La spécificité était respectivement de 75 % et 70 % (NP3).

L'étude de Buchweitz *et al.* en 2004 [27] est une étude prospective comparative incluant 24 patientes. L'objectif était d'évaluer la performance diagnostique des lésions d'endométriose non pigmentées par la fluorescence au 5-ALA à une posologie de 20 mg/kg administrée la veille, 5 à 7 heures *versus* 10 à 14 heures avant la chirurgie. L'endométriose a été confirmée chez 19 des 24 patientes, et 107 biopsies ont été examinées. Dans le groupe ayant reçu l'acide 5-ALA 5 à 7 heures avant le geste, la sensibilité en cas de lésions péritonéales non pigmentées en cas de fluorescence et de lumière blanche était respectivement de 92 % et 58 %. La spécificité était respectivement de 78 % et 64 % (NP3). Dans le groupe ayant reçu l'acide 5-ALA 10 à 14 heures avant le geste, la sensibilité en cas de lésions péritonéales non pigmentées, en cas de fluorescence et de lumière blanche, était respectivement de 91 % et 64 %. La spécificité était respectivement de 79 % et 67 % (NP3). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes pour le diagnostic des lésions d'endométriose non pigmentées.

L'étude de Buchweitz *et al.* [25] est un essai prospectif comparatif réalisé en 2003 et 2004 incluant 83 patientes. L'objectif était d'évaluer la pertinence de l'autofluorescence (*The D-Light C AF-System* (Karl Storz, Tuttlingen, *Germany*)) comparativement à la cœlioscopie à la lumière blanche dans le diagnostic des lésions endométriosiques péritonéales. Les 83 patientes chez qui il était suspecté une endométriose ont été soumises à une cœlioscopie avec, dans un premier temps, utilisation de la lumière blanche à laquelle a été associée l'utilisation de l'autofluorescence. Sur les 83 patientes, l'endométriose était confirmée histologiquement chez 65 d'entre elles ; 160 biopsies ont été réalisées. L'association de l'autofluorescence aboutissait à un gain significatif dans le diagnostic des lésions d'endométriose non-pigmentées avec augmentation du nombre de lésions détectées de 32 à 48 ($p < 0,05$). Le gain diagnostique était limité aux lésions de couleur rouge, d'aspect vésiculeux ou adhérenciel et les lésions occultes. Il n'y avait aucun gain diagnostic de l'association avec l'autofluorescence pour les lésions pigmentées. Il n'y avait pas d'intérêt de l'autofluorescence pour les lésions profondes ou les endométriomes. L'ajout de l'autofluorescence

à la lumière blanche conventionnelle augmentait la sensibilité de 65 à 92 % dans le diagnostic des lésions non pigmentées, soit un gain relatif de 1,42 (NP3). L'augmentation de la spécificité était d'un facteur de 1,24. Pour l'ensemble des lésions endométriosiques (pigmentées et non pigmentées), la sensibilité passait de 77 à 97 %, avec un gain relatif de 1,23 (NP3).

Au total, le nombre d'études sur la fluorescence reste limité. Cependant, la sensibilité et la spécificité de la cœlioscopie semblent améliorées grâce à l'utilisation de la fluorescence à l'acide 5-ALA dans le diagnostic des lésions d'endométriose non pigmentées, comparativement à la cœlioscopie classique avec lumière blanche (NP3). L'autofluorescence semble avoir une performance diagnostique similaire, tout en évitant l'absence d'exposition solaire pré-opératoire, prérequis indispensable en cas d'utilisation de 5-ALA (NP3). La fluorescence augmente la détection des lésions histologiques d'endométriose active, notamment pour les lésions péritonéales non pigmentées et occultes (NP3).

Proposition de recommandation :

La fluorescence ne permet pas de détecter une endométriose profonde. Le bénéfice clinique de l'ajout de la fluorescence à la cœlioscopie standard reste méconnu, son utilisation n'est donc pas recommandée en pratique (accord professionnel).

Une endométriose occulte peut être diagnostiquée après biopsies sur du péritoine macroscopiquement sain ou après utilisation de la fluorescence. Cependant, en raison de l'absence de données concernant l'impact clinique de découverte fortuite d'endométriose occulte, des biopsies sur péritoine sain ne sont pas recommandées (grade C).

Une cœlioscopie jugée normale, associée à une description satisfaisante de la région abdomino-pelvienne et à une exploration pré-opératoire adaptée, permet d'éliminer une endométriose et d'aider le clinicien dans sa prise en charge (accord professionnel).

Fertiloscopie

Cette recherche documentaire a permis de retenir huit références.

La méthodologie utilisée dans ces études était comparable. Il s'agissait de réaliser des fertiloscopies chez des patientes ayant des infertilités primaires ou secondaires. L'objectif était d'évaluer la faisabilité de la fertiloscopie et de décrire les lésions observées. Dans six études [28-33], la fertiloscopie était comparée à la laparoscopie. L'étude d'Abergel [34] en 2013 comparait les résultats de la fertiloscopie à la cœlioscopie uniquement en cas de cœlioconversion. Enfin, l'étude de Zhang [35] en 2014 étudiait essentiellement la faisabilité de la procédure et l'incidence des lésions observées en cas de fertiloscopie réalisée chez des patientes infertiles.

L'étude de Darai *et al.* [31] publiée en 2000 était une étude prospective comparative réalisée entre janvier et décembre 1999 comprenant 60 patientes infertiles bénéficiant d'une fertiloscopie puis d'une laparoscopie. Le taux de succès de la procédure de fertiloscopie était de 90 %. Un échec de réalisation de la fertiloscopie a eu lieu chez six patientes (dont une perforation rectale chez une patiente ayant un utérus rétroversé). Sur les six échecs, trois avaient un utérus rétroversé. Ces six patientes ont été exclues. Les auteurs retrouvaient un taux de complication de la fertiloscopie de 1,9 %. De l'endométriose était diagnostiquée par laparoscopie chez 20,4 % des patientes (stade I ou II AFS). Parmi ces patientes, la fertiloscopie retrouvait l'endométriose dans six cas sur 11, soit 54,6 % des cas (NP3). Des adhérences ont été retrouvées chez 27,8 % des patientes en laparoscopie. Sur ces 27,8 %, les adhérences ont été retrouvées dans 66,7 % des cas en fertiloscopie (NP3). La fertiloscopie a été concordante avec la cœlioscopie dans 90,7 % des

cas. La sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative de la fertiloscopie étaient respectivement de 92,3 %, 100 %, 100 % et 92,3 % (NP3).

L'étude de Dechaud *et al.* [32] en 2001 a analysé prospectivement et de façon comparative 23 patientes de 18 à 40 ans, avec une infertilité inexpliquée. Les patientes ne devaient pas avoir d'antécédents de pathologies ou de chirurgie pelvienne. Elles bénéficiaient d'une fertiloscopie immédiatement suivie d'une cœlioscopie. Le taux de succès de la fertiloscopie était de 95,7 %. Un échec était dû à une rétroversion utérine. La concordance entre les deux techniques était de 81,8 % des cas. La concordance entre les deux examens était significative (K = 0,57; p = 0,02). De l'endométriose a été diagnostiquée dans cinq cas avec la fertiloscopie, et dans 13 cas avec la cœlioscopie. La fertiloscopie sous-estimait le degré d'endométriose dans trois cas puisque, après cœlioscopie, deux cas d'endométriose découverte en fertiloscopie étaient reclassées de stade 2 en grade 3, et, dans un cas de stade 3, en stade 4 selon la classification AFSr (NP3).

Nawroth *et al.* [33] ont publié en 2001 une étude prospective comparative incluant 43 patientes infertiles sans antécédents de chirurgie pelvienne. La méthodologie était identique aux autres études. Le taux de succès de la fertiloscopie était de 93 %. Concernant l'endométriose, la fertiloscopie n'avait pas pu diagnostiquer huit cas d'endométriose sur dix diagnostiqués en cœlioscopie (NP3).

Brosens *et al.* [29] ont publié en 2001 une étude prospective comparative multicentrique de 43 patientes ayant un examen clinique et écho-sonographique normal. L'objectif de l'étude est de comparer la fertiloscopie et la laparoscopie pour la détection des adhésions ovariennes inexpliquées chez les patientes ayant une endométriose légère (11 patientes) ou une infertilité inexpliquée (10 patientes). Des adhérences ovariennes étaient retrouvées chez 40 % des patientes en laparoscopie et chez 70 % des patientes en fertiloscopie (NP3).

Casa *et al.* [30] ont publié en 2002 une étude prospective de 60 patientes avec infertilité primaire inexpliquée. L'objectif était d'évaluer la faisabilité de la fertiloscopie, sa possibilité d'évaluer l'ensemble du pelvis, les complications et la performance de la fertiloscopie en comparaison de la laparoscopie. La fertiloscopie a pu être réalisée dans 93,3 % des cas, et l'ensemble des structures du pelvis a pu être évalué dans 76,8 % des cas. Pour l'étude des trompes, les deux examens étaient concordants dans 77,8 % des cas (NP3). L'endométriose était diagnostiquée dans 55 % des cas. L'examen était concordant avec la cœlioscopie dans 93 % des cas (NP3).

L'étude de Watrelot *et al.* [28] publiée en 2003 est une étude prospective multicentrique et comparative incluant 92 patientes, dont l'objectif principal était de comparer la fertiloscopie et la laparoscopie pour l'évaluation pelvienne de patientes infertiles. L'endométriose profonde et l'utérus rétroversé étaient un critère d'exclusion. Des échecs étaient décrits dans 5,4 %, dont une perforation rectale. Deux complications étaient décrites, soit une perforation du mur postérieur de l'utérus et une hernie de l'épiploon à travers le point de ponction vaginal. L'endométriose était retrouvée dans 23 % des cas (19 cas). Le score AFS était concordant avec la cœlioscopie dans 18 cas sur 19. La sensibilité et la valeur prédictive négative étaient équivalentes pour les deux examens (86 % *versus* 87 % et 64 % *versus* 67 % respectivement) (NP3).

Abergel *et al.* [34] ont publié en 2013 une étude rétrospective portant sur 262 fertiloscopies, chez des patientes ayant une infertilité primaire ou secondaire inexpliquée. L'objectif était d'évaluer les résultats de la fertiloscopie et de redéfinir sa place au sein du bilan d'infertilité féminine. Deux patientes ont été exclues pour cause d'endométriose profonde. L'accès à la cavité péritonéale a été possible dans 95 % des cas, et l'exploration du pelvis jugée complète dans 86 % (NP4). Des lésions d'endométriose ont été retrouvées dans 4,9 % des cas. Une cœlioconversion a été nécessaire dans 21 % des cas pour vision insuffisante, indication chirurgicale ou échec d'hydropelviscopie (NP4). La procédure a eu un taux de complications de 3 % (perforation utérine et ponction de kyste).

L'étude de Zhang [35] publiée en 2014 est une étude descriptive prospective non comparative incluant 510 patientes avec une infertilité primaire ou secondaire. La procédure était un succès dans 97,06 % des cas. Les auteurs retrouvaient 16,57 % de lésions d'endométriose. Les auteurs recensaient 0,9 % de complications (trois saignements et deux lésions coliques) secondaires à la fertiloscopie (NP3).

Il existe peu d'études ayant évalué la performance diagnostique de la fertiloscopie pour l'endométriose. Aucun essai randomisé n'a été retrouvé comparant la cœlioscopie à la fertiloscopie en cas d'endométriose. La majorité des études ont évalué la fertiloscopie en cas d'infertilité inexpliquée. Dans cette situation, la fertiloscopie est faisable, avec un taux de succès supérieur à 90 % (NP3) et un taux de complications entre 0,9 % et 3 % (NP3). L'utérus rétroversé est associé à une majoration du risque d'échec de la procédure (NP3). La sensibilité de la fertiloscopie pour le diagnostic d'endométriose est inférieure à celle de la cœlioscopie (NP3). L'endométriose est sous-évaluée par la fertiloscopie comparativement à la cœlioscopie (NP3).

Proposition de recommandation :

La fertiloscopie peut être envisagée en cas d'infertilité inexpliquée chez des patientes sans utérus rétroversé (principale cause d'échec et de complications), sans antécédent de chirurgie pelvienne (critère d'exclusion de nombreuses études) et sans endométriose profonde suspectée (Accord professionnel). La fertiloscopie n'est pas recommandée pour le diagnostic de l'endométriose (Grade C).

Hystéroscopie

Cette recherche documentaire a permis de retenir cinq études. Quatre études [36-39] ont évalué l'incidence des cloisons utérines et des polypes utérins en cas d'endométriose. Une seule étude [40] a évalué la performance diagnostique de l'hystéroscopie associée à la biopsie myométriale pour le diagnostic d'adénomyose.

Une association est suspectée entre l'endométriose et les anomalies de développement des canaux de Müller [41]. Nawroth *et al.* [37] en 2006 a évalué l'incidence de l'endométriose chez 120 patientes présentant une cloison utérine. Il s'agissait d'une étude rétrospective comparative menée entre janvier 1993 et mars 2005. Les 120 patientes, présentant une infertilité, ont eu une hystéroscopie puis une laparoscopie dans le cadre de leur bilan d'infertilité. Le diagnostic d'endométriose était confirmé histologiquement chez toutes les patientes. Une cloison utérine a été retrouvée chez 56,7 % d'entre elles (NP3). Le groupe témoin était constitué de 486 patientes ayant une hystéroscopie normale et une laparoscopie ne retrouvant pas d'anomalie de développement des canaux de Müller. L'étude retrouvait une incidence significativement supérieure (25,8 % *vs* 15,2 % (p = 0,006) d'endométriose chez les patientes ayant une cloison utérine (NP3).

LaMonica *et al.* [36] ont publié en 2016 une étude prospective comparative canadienne dont l'objectif était de comparer l'incidence des utérus cloisonnés en fonction de la présence ou non d'endométriose, et de savoir si celle-ci était corrélée au stade de l'endométriose. Cette étude incluait 343 patientes en âge de procréer présentant des douleurs pelviennes et/ou des métrorragies anormales et/ou une infertilité. Les patientes ont bénéficié d'une hystéroscopie puis d'une laparoscopie. Une cloison utérine était diagnostiquée si la cavité utérine était séparée par un septum avasculaire obstruant la visualisation des deux cornes lorsque l'hystéroscope était avancé à la moitié de la cavité utérine. L'étude retrouvait une incidence d'utérus cloisonné toutes patientes confondues de 33 %, une incidence chez les patientes avec endométriose confirmée par histologie de 37 % et une incidence chez les patientes sans endométriose de 27 % (p = 0,046). L'incidence des utérus cloisonnés était corrélée au stade de l'endométriose puisqu'elle était de 41 % en cas d'endométriose stade 4 (p = 0,022) (NP3). Les auteurs expliquaient leur incidence élevée d'utérus

cloisonné par la sélection des patientes (patientes infertiles et/ou ayant des douleurs pelviennes) et par leur définition de l'utérus cloisonné.

L'étude de Shen *et al.* [38] en 2011 est une étude rétrospective comparative menée entre février 2008 et mai 2010 comprenant 431 patientes infertiles. L'objectif était de comparer l'incidence de polypes utérins entre des patientes infertiles présentant une endométriose et des patientes sans endométriose, et d'évaluer le taux de grossesses après polypectomie. Les patientes bénéficiaient d'une laparoscopie puis d'une hystéroscopie. Le diagnostic d'endométriose était confirmé après analyse histologique. L'incidence de polypes chez les patientes avec endométriose était de 68,35 %, contre 20,51 % chez les patientes sans endométriose ($p < 0,001$) (NP3). En revanche, les auteurs ne trouvaient pas de différence significative en termes d'incidence de polype en fonction du degré d'endométriose.

L'étude de Kim *et al.* [39] en 2003 est une étude rétrospective comparant l'incidence des polypes chez 183 patientes infertiles (92 avec une endométriose confirmée par laparoscopie et 91 témoins). Parmi les patientes avec de l'endométriose, 46,7 % avaient des polypes, contre 16,5 % dans le groupe témoin (NP4). L'incidence des polypes ne différait pas avec le stade de l'endométriose.

L'étude de Dakhly *et al.* [40] publiée en 2016 est une étude prospective comparative égyptienne comprenant 292 patientes ayant une suspicion clinique d'adénomyose (douleurs pelviennes chroniques, dysménorrhées, dyspareunies et/ou ménorragies). Les patientes ont bénéficié d'une échographie endovaginale à la recherche d'endométriose / adénomyose, puis d'une hystéroscopie associée à une biopsie myométriale du fond utérin (localisation la plus fréquente d'adénomyose). Les auteurs ont comparé les résultats de l'échographie, de l'hystéroscopie et de l'anatomopathologie sur pièce d'hystérectomie. Un diagnostic d'adénomyose a été confirmé après étude anatomopathologique de la pièce d'hystérectomie chez 162 patientes (55,47 %). Concernant l'échographie endovaginale, la sensibilité était de 84 % et la spécificité de 60 % (résultat comparable aux autres études). Concernant l'association hystéroscopie + biopsie, la sensibilité était de 54,32 % et la spécificité de 78,46 %. L'hystéroscopie sans biopsie (uniquement sur apparence des lésions) avait une sensibilité de 40,74 % et une spécificité de 44,62 %. Enfin, l'association échographie endovaginale + hystéroscopie + biopsie avait une spécificité de 89,23 % (NP2).

Proposition de recommandation :

Une seule étude comparative a étudié l'hystéroscopie et l'échographie endovaginale (28). Il ne semble pas exister d'étude comparant l'hystéroscopie à l'IRM pour le diagnostic d'adénomyose. L'hystéroscopie seule est moins performante que l'échographie endovaginale (NP2). La réalisation de biopsie peut permettre de diagnostiquer une adénomyose. Toutefois, la sensibilité de la biopsie est inférieure à celle de l'échographie endovaginale (NP2).

Il n'est donc pas recommandé de réaliser d'hystéroscopie en cas de suspicion d'adénomyose pour en établir le diagnostic (grade B).

En cas d'endométriose, la présence de polypes endo-utérins et de cloison utérine est augmentée (NP3). L'incidence des cloisons utérines augmente avec le stade de l'endométriose (NP3).

Dans un contexte d'infertilité, une hystéroscopie en cas d'endométriose peut être réalisée pour éliminer la présence d'un polype ou d'une cloison utérine (grade C).

Cystoscopie

Cette recherche documentaire a permis de retenir cinq références, dont deux études prospectives observationnelles, deux études rétrospectives et une revue de la littérature

Chung *et al.* [42] ont réalisé une étude prospective entre octobre 2000 et novembre 2002, incluant 178 femmes de 18 à 60 ans présentant des douleurs pelviennes chroniques, depuis plus de 6 mois, associées à une sensibilité vésicale et utérine. L'objectif était d'évaluer la prévalence de la cystite interstitielle en cas d'endométriose. La cystite interstitielle – ou syndrome douloureux vésical – est définie par l'association de douleurs pelviennes chroniques, d'un inconfort vésical et d'une impériosité ou d'une pollakiurie en l'absence d'infection ou d'autres pathologies identifiables. Chaque patiente avait un test de sensibilité vésicale au potassium (PST), une cystoscopie avec une hydrodistension vésicale et une cœlioscopie. Sur les 178 patientes, 145 (81 %) avaient des symptômes d'irritation vésicale. Sur les 178 patientes, 159 (89 %) présentaient des signes cystoscopiques de cystite interstitielle, 134 (75 %) présentaient une endométriose confirmée par l'histologie lors de la cœlioscopie, et 115 patientes présentaient les deux diagnostics (65 %). Parmi les 134 patientes ayant une endométriose associée à une sensibilité vésicale, 85 % avaient une cystite interstitielle (NP3). Dix-neuf patientes (11 %) présentaient une endométriose sans lésion de cystite interstitielle, et 44 patientes (25 %) avaient une cystite interstitielle sans endométriose (NP3).

L'étude de Cheng *et al.* [43] est une étude observationnelle prospective réalisée entre septembre 2008 et janvier 2011 évaluant la prévalence de lésions évoquant une cystite interstitielle et du syndrome douloureux vésical en cas de douleur pelvienne chronique associée. La cystitite interstitielle était définie par la présence de glomérulations sous muqueuses (fines fissures avec petites hémorragies) et/ou d'ulcère de Hunner associés à des douleurs pelviennes chroniques et des symptômes urinaires (pollakiurie, urgenturie, etc.). Une cystoscopie était réalisée systématiquement avant la cœlioscopie chez toutes les patientes. Parmi les 150 patientes incluses, 93 % avaient un ou plusieurs symptômes urinaires (140/150), 32 % avaient une cystite interstitielle (48/150). Le syndrome douloureux vésical était défini comme l'association d'une sensation d'inconfort ou de pesanteur au niveau de la vessie, d'une douleur pelvienne chronique depuis plus de 6 mois et d'un autre symptôme urinaire. L'endométriose était diagnostiquée à l'aide de la cœlioscopie chez 90 patientes. Parmi les 150 patientes, 18 % avaient une endométriose associée à une cystite interstitielle. Aucune relation n'était retrouvée entre la présence d'endométriose et la présence de cystite interstitielle ou de syndrome douloureux vésical (NP3).

L'étude de Wang *et al.* [44] est une étude rétrospective observationnelle chez 82 patientes ayant eu une chirurgie urétérale en cas d'endométriose. Aucune relation n'était retrouvée entre les symptômes urinaires (dysurie, hématurie, urgenturie) quelles que soient la tranche d'âge et l'hydronéphrose d'origine endométriosique. Une cystoscopie était réalisée chez 12 femmes présentant des symptômes urinaires, sans résultats positifs retrouvés (NP4).

Dans l'étude rétrospective de Vercellini [45] de 40 patientes avec endométriose vésicale, la cystoscopie retrouvait une lésion typique nodulaire dans 16 cas. La biopsie était diagnostique pour l'endométriose dans cinq cas uniquement. La distance entre la lésion endométriosique et l'orifice urétérale était supérieure à 2,5 cm, excepté dans un cas (NP4).

Dans la revue de la littérature de Maggiore [46], il est admis que la cystoscopie est le plus souvent normale en cas d'endométriose vésicale, en raison de l'origine intrapéritonéale de la lésion. Une lésion typique nodulaire rouge ou bleutée est observée dans la moitié des cas. La cystoscopie a l'avantage d'estimer la distance entre l'orifice urétéral et la lésion lorsque cette distance n'est pas clairement évaluée par l'imagerie. Cette évaluation permet de discuter la stratégie chirurgicale entre une résection simple ou la réalisation d'une réimplantation vésicale. La cystoscopie a par ailleurs l'intérêt d'éliminer une pathologie néoplasique vésicale ou angiomateuse.

Aucune étude n'a évalué la performance diagnostique de la cystoscopie en cas d'endométriose de façon prospective. Aucune étude n'a comparé les performances de la cystoscopie à l'imagerie en cas d'endométriose antérieure. Le plus souvent, la cystoscopie ne visualise pas de lésion en cas d'endométriose vésicale suspectée (NP4).

Proposition de recommandation :
En cas de nodule visible, l'estimation de la distance par rapport aux méats urétéraux peut être une aide dans la stratégie chirurgicale (Accord professionnel). En cas de douleurs pelviennes chroniques associées à des symptômes urinaires du bas appareil et une suspicion d'endométriose, une cystoscopie diagnostique peut être proposée dans la démarche diagnostique si les examens de première intention ne sont pas concluants (Accord professionnel).

Coloscopie

Cette recherche documentaire a permis de retenir trois références : soit une étude observationnelle prospective observationnelle [47], une étude rétrospective comparative [48] et une étude rétrospective observationnelle [49].

L'étude de Kaufman *et al.* [48] publiée en 2011 est une étude rétrospective comparative menée entre 1994 et 2009, comprenant 89 patientes qui avaient eu un diagnostic histologique d'endométriose digestive sur pièce de résection digestive pour suspicion d'endométriose. Tous les examens paracliniques réalisés en pré-opératoire ont été relus (TDM, coloscopie, IRM, etc.). Dans 14,5 % des cas, l'endométriose atteignait la muqueuse (NP4). La coloscopie était réalisée dans 43,8 % des cas en pré-opératoire (examen le plus réalisé). Une coloscopie avec biopsies a permis le diagnostic d'endométriose dans 29,6 % des cas (NP4).

L'étude de Kim *et al.* [49] publiée en 2011 est une étude rétrospective menée entre 1994 et 2009 comprenant 17 patientes ayant une endométriose digestive et ayant eu une coloscopie (15) ou une sigmoïdoscopie (2). Le diagnostic d'endométriose pouvait être histologique ou seulement clinique et paraclinique. Le symptôme le plus fréquent était les rectorragies (47 % des cas). Les auteurs décrivaient les lésions suspectes d'endométriose et les proportions dans lesquelles elles étaient observées, soit 82 % d'épaississement concentrique, 18 % de lésions polyploïdes et 79 % de surface nodulaire (NP4). Des biopsies avec analyse histologique étaient réalisées devant les lésions suspectes. Le diagnostic d'endométriose sur biopsie était positif dans 47 % des cas (NP4). Ce taux passait à 67 % chez les patientes présentant une surface nodulaire à la coloscopie.

L'étude de Milone *et al.* [47] publiée en 2015 est une étude prospective observationnelle non randomisée incluant 172 patientes, âgées de 21 à 42 ans, avec un diagnostic clinique et radiologique d'endométriose profonde. L'objectif primaire était d'évaluer la performance diagnostique de la coloscopie pour la prédiction de l'endométriose profonde en utilisant la laparoscopie et l'histologie comme références. L'ensemble des patientes ont eu une coloscopie. Lors des coloscopies, aucune biopsie n'était réalisée, et le diagnostic d'endométriose était posé uniquement sur des critères cliniques (épaississement concentrique de la paroi avec ou sans nodules de surface et lésions polyploïdes avec ou sans nodules de surface). Les coloscopies étaient ensuite suivies d'une laparoscopie avec réalisation de biopsies ou de résections intestinales lors de la découverte d'endométriose digestive. Le diagnostic final d'endométriose était posé par l'étude anatomopathologique des pièces de résection. Au total, 76 endométrioses digestives avaient été retrouvées (43,6 %) par laparoscopie. La coloscopie et la cœlioscopie étaient concordantes dans 59,1 % des cas (NP3). La coloscopie suggérait sept envahissements, soit 4 % des cas (deux lésions polyploïdes, cinq épaississements de paroi). La coloscopie permettait le diagnostic d'endométriose dans 100 % des cas si celle-ci était muqueuse, dans 37,5 % des cas si elle était sous-muqueuse, et dans 2,6 % des cas si elle était séreuse. La coloscopie ne retrouvait pas l'atteinte dans 70 cas sur 76 (92,1 %). Dans cette étude, la sensibilité de la coloscopie était de 7 %, la spécificité de 98 %, la VPN de 58 % et la VPP de 85 % (NP3).

Il existe peu d'études évaluant la performance de la coloscopie dans le diagnostic d'endométriose profonde. Aucune étude comparant la coloscopie à d'autres examens diagnostiques d'imagerie (échographie, écho-endoscopie ou IRM) n'a été retrouvée. La coloscopie a une faible performance

diagnostique en l'absence de lésions visibles. Sa sensibilité et sa valeur prédictive négative sont faibles (NP3).

Proposition de recommandation :

Elle n'est pas recommandée en première intention en cas de suspicion d'endométriose profonde postérieure (Grade C). En revanche, celle-ci peut être utile pour éliminer un diagnostic différentiel (Accord professionnel).

Références

[1] Méthode Recommandations pour la pratique clinique - Elaboration de recommandations de bonne pratique - Fiche méthodologique de la HAS Décembre 2010.

[2] Rédaction de l'argumentaire scientifique - Elaboration de recommandations de bonne pratique et des recommandations - Fiche méthodologique de la HAS Décembre 2010.

[3] Nisenblat V, Prentice L, Bossuyt PM, Farquhar C, Hull ML, Johnson N. Combination of the non-invasive tests for the diagnosis of endometriosis. The Cochrane database of systematic reviews 2016;7:CD012281.

[4] Nisenblat V, Bossuyt PM, Farquhar C, Johnson N, Hull ML. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. The Cochrane database of systematic reviews 2016;2:CD009591.

[5] Poncelet C, Ducarme G. [Endometriosis: good practice rules for diagnostic laparoscopy]. Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction 2007;36:135-40.

[6] Endometriosis: diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence 2017.

[7] Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. Fertility and sterility 1997;67:817-21.

[8] Vanhie A, Meuleman C, Tomassetti C, Timmerman D, D'Hoore A, Wolthuis A *et al.* Consensus on Recording Deep Endometriosis Surgery: the CORDES statement. Human reproduction (Oxford, England) 2016;31:1219-23.

[9] Haas D, Shebl O, Shamiyeh A, Oppelt P. The rASRM score and the Enzian classification for endometriosis: their strengths and weaknesses. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica 2012;92:3-7.

[10] Adamson GD. Endometriosis classification: an update. Current opinion in obstetrics & gynecology 2011;23:213-20.

[11] Nisolle M, Paindaveine B, Bourdon A, Berliere M, Casanas-Roux F, Donnez J. Histologic study of peritoneal endometriosis in infertile women. Fertility and sterility 1990;53:984-8.

[12] Marchino GL, Gennarelli G, Enria R, Bongioanni F, Lipari G, Massobrio M. Diagnosis of pelvic endometriosis with use of macroscopic *versus* histologic findings. Fertility and sterility 2005;84:12-5.

[13] Stratton P, Winkel CA, Sinaii N, Merino MJ, Zimmer C, Nieman LK. Location, color, size, depth, and volume may predict endometriosis in lesions resected at surgery. Fertility and sterility 2002;78:743-9.

[14] Stratton P, Winkel C, Premkumar A, Chow C, Wilson J, Hearns-Stokes R *et al.* Diagnostic accuracy of laparoscopy, magnetic resonance imaging, and histopathologic examination for the detection of endometriosis. Fertility and sterility 2003;79:1078-85.

[15] Walter AJ, Hentz JG, Magtibay PM, Cornella JL, Magrina JF. Endometriosis: correlation between histologic and visual findings at laparoscopy. American journal of obstetrics and gynecology 2001;184:1407-11; discussion 11-3.

[16] Balasch J, Creus M, Fabregues F, Carmona F, Ordi J, Martinez-Roman S *et al.* Visible and non-visible endometriosis at laparoscopy in fertile and infertile women and in patients with chronic pelvic pain: a prospective study. Human reproduction (Oxford, England) 1996;11:387-91.

[17] Mettler L, Schollmeyer T, Lehmann-Willenbrock E, Schuppler U, Schmutzler A, Shukla D *et al.* Accuracy of laparoscopic diagnosis of endometriosis. Jsls 2003;7:15-8.

[18] Fernando S, Soh PQ, Cooper M, Evans S, Reid G, Tsaltas J *et al.* Reliability of visual diagnosis of endometriosis. Journal of minimally invasive gynecology 2013;20:783-9.

[19] Jansen RP, Russell P. Nonpigmented endometriosis: clinical, laparoscopic, and pathologic definition. American journal of obstetrics and gynecology 1986;155:1154-9.

[20] Stegmann BJ, Funk MJ, Sinaii N, Hartmann KE, Segars J, Nieman LK *et al.* A logistic model for the prediction of endometriosis. Fertility and sterility 2009;91:51-5.

[21] Martin DC, Hubert GD, Vander Zwaag R, el-Zeky FA. Laparoscopic appearances of peritoneal endometriosis. Fertility and sterility 1989;51:63-7.

[22] Stripling MC, Martin DC, Chatman DL, Zwaag RV, Poston WM. Subtle appearance of pelvic endometriosis. Fertility and sterility 1988;49:427-31.

[23] Almeida Filho DP, Oliveira LJ, Amaral VF. Accuracy of laparoscopy for assessing patients with endometriosis. Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina 2008;126:305-8.

[24] Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B *et al.* ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Human reproduction (Oxford, England) 2014;29:400-12.

[25] Buchweitz O, Staebler A, Tio J, Kiesel L. Detection of peritoneal endometriotic lesions by autofluorescence laparoscopy. American journal of obstetrics and gynecology 2006;195:949-54.

[26] Malik E, Berg C, Meyhofer-Malik A, Buchweitz O, Moubayed P, Diedrich K. Fluorescence diagnosis of endometriosis using 5-aminolevulinic acid. Surgical endoscopy 2000;14:452-5.

[27] Buchweitz O, Wulfing P, Staebler A, Kiesel L. Detection of nonpigmented endometriotic lesions with 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence. The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists 2004;11:505-10.

[28] Watrelot A, Nisolle M, Chelli H, Hocke C, Rongieres C, Racinet C. Is laparoscopy still the gold standard in infertility assessment? A comparison of fertiloscopy *versus* laparoscopy in infertility. Results of an international multicentre prospective trial: the 'FLY' (Fertiloscopy-LaparoscopY) study. Human reproduction (Oxford, England) 2003;18:834-9.

[29] Brosens I, Gordts S, Campo R. Transvaginal hydrolaparoscopy but not standard laparoscopy reveals subtle endometriotic adhesions of the ovary. Fertility and sterility 2001;75:1009-12.

[30] Casa A, Sesti F, Marziali M, Piccione E. Transvaginal hydrolaparoscopy *vs*. conventional laparoscopy for evaluating unexplained primary infertility in women. The Journal of reproductive medicine 2002;47:617-20.

[31] Darai E, Dessolle L, Lecuru F, Soriano D. Transvaginal hydrolaparoscopy compared with laparoscopy for the evaluation of infertile women: a prospective comparative blind study. Human reproduction (Oxford, England) 2000;15:2379-82.

[32] Dechaud H, Ali Ahmed SA, Aligier N, Vergnes C, Hedon B. Does transvaginal hydrolaparoscopy render standard diagnostic laparoscopy obsolete for unexplained infertility investigation? European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology 2001;94:97-102.

[33] Nawroth F, Foth D, Schmidt T, Romer T. Results of a prospective comparative study of transvaginal hydrolaparoscopy and chromolaparoscopy in the diagnostics of infertility. Gynecologic and obstetric investigation 2001;52:184-8.

[34] Abergel A, Rubod C, Merlot B, Petit E, Leroy M, Dewailly D *et al.* [Transvaginal hydrolaparoscopy for infertility investigation: a retrospective study, about 262 patients]. Gynecologie, obstetrique & fertilite 2014;42:97-103.

[35] Zhang YX, Liu XQ, Du LR, Li GZ, Lu LH, Tian HY *et al.* Clinical analysis of transvaginal hydrolaparoscopy in infertile patients. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology 2014;182:208-10.

[36] LaMonica R, Pinto J, Luciano D, Lyapis A, Luciano A. Incidence of Septate Uterus in Reproductive-Aged Women With and Without Endometriosis. Journal of minimally invasive gynecology 2016;23:610-3.

[37] Nawroth F, Rahimi G, Nawroth C, Foth D, Ludwig M, Schmidt T. Is there an association between septate uterus and endometriosis? Human reproduction (Oxford, England) 2006;21:542-4.

[38] Shen L, Wang Q, Huang W, Wang Q, Yuan Q, Huang Y *et al.* High prevalence of endometrial polyps in endometriosis-associated infertility. Fertility and sterility 2011;95:2722-4 e1.

[39] Kim MR, Kim YA, Jo MY, Hwang KJ, Ryu HS. High frequency of endometrial polyps in endometriosis. The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists 2003;10:46-8.

[40] Dakhly DM, Abdel Moety GA, Saber W, Gad Allah SH, Hashem AT, Abdel Salam LO. Accuracy of Hysteroscopic Endomyometrial Biopsy in Diagnosis of Adenomyosis. Journal of minimally invasive gynecology 2016;23:364-71.

[41] Nawroth F, Rahimi G, Nawroth C, Foth D, Ludwig M, Schmidt T. Is there an association between septate uterus and endometriosis? . Human reproduction (Oxford, England) 2006;21:542-4.

[42] Chung MK, Chung RP, Gordon D. Interstitial cystitis and endometriosis in patients with chronic pelvic pain: The "Evil Twins" syndrome. Jsls 2005;9:25-9.

[43] Cheng C, Rosamilia A, Healey M. Diagnosis of interstitial cystitis/bladder pain syndrome in women with chronic pelvic pain: a prospective observational study. International urogynecology journal 2012;23:1361-6.

[44] Wang P, Wang XP, Li YY, Jin BY, Xia D, Wang S *et al.* Hydronephrosis due to ureteral endometriosis in women of reproductive age. International journal of clinical and experimental medicine 2015;8:1059-65.

[45] Vercellini P, Frontino G, Pisacreta A, De Giorgi O, Cattaneo M, Crosignani PG. The pathogenesis of bladder detrusor endometriosis. American journal of obstetrics and gynecology 2002;187:538-42.

[46] Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S, Candiani M, Somigliana E, Vigano P, Vercellini P. Bladder Endometriosis: A Systematic Review of Pathogenesis, Diagnosis, Treatment, Impact on Fertility, and Risk of Malignant Transformation. European urology 2016;71:790-807.

[47] Milone M, Mollo A, Musella M, Maietta P, Sosa Fernandez LM, Shatalova O *et al.* Role of colonoscopy in the diagnostic work-up of bowel endometriosis. World journal of gastroenterology 2015;21:4997-5001.

[48] Kaufman LC, Smyrk TC, Levy MJ, Enders FT, Oxentenko AS. Symptomatic intestinal endometriosis requiring surgical resection: clinical presentation and preoperative diagnosis. The American journal of gastroenterology 2011;106:1325-32.

[49] Kim KJ, Jung SS, Yang SK, Yoon SM, Yang DH, Ye BD *et al.* Colonoscopic findings and histologic diagnostic yield of colorectal endometriosis. Journal of clinical gastroenterology 2011;45:536-41.

6. Stratégies diagnostiques dans l'endométriose

RPC CNGOF HAS 2017

Mots clés : endométriose ; diagnostic ; cœlioscopie ; endométriose profonde ; endométriome.

Key words : *endometriosis ; diagnostic ; laparoscopy ; deep endometriosis ; endometrioma.*

Résumé

Nous nous sommes intéressés dans ce chapitre aux possibilités de dépistage de l'endométriose en population générale ainsi qu'en population ciblée. Puis, nous avons proposé des arbres de décision en soins primaires et en soins secondaires. Au vu des données actuelles de la littérature, il n'existe pas de données permettant de parler de dépistage ou d'organiser un dépistage de l'endométriose ; un dépistage n'est donc pas recommandé dans la population générale (Grade A). Aucun élément ne permet de proposer non plus un dépistage systématique dans une population à risque sur des facteurs génétiques (endométriose chez une apparentée) ou des facteurs de risque (volume menstruel augmenté, cycles courts, premières règles précoces) (Grade A). Néanmoins, il est possible de proposer une stratégie diagnostique devant des symptômes douloureux pelviens chroniques (dysménorrhées, dyspareunies, douleurs pelviennes non menstruelles), ainsi qu'une stratégie des examens de première intention. La recherche des symptômes évocateurs de l'endométriose – dysménorrhée intense (> 7, absentéisme fréquent, résistance aux antalgiques de niveau 1), infertilité – devra être systématique. La recherche des symptômes localisateurs de l'endométriose profonde (dyspareunies profondes, douleurs à la défécation cycliques, signes urinaires cycliques) permet d'orienter vers des examens de deuxième intention dont nous rappelons les conditions de réalisation. Dans un deuxième temps, nous proposons donc une stratégie des examens de deuxième et troisième intention, notamment en fonction de la suspicion et/ou de la découverte de lésions de localisation spécifique ou la suspicion de lésions superficielles.

Introduction:

Nous avons repris les différents chapitres des auteurs participant à cette première partie des recommandations (diagnostic). L'objectif était non pas de synthétiser (ce qui sera fait dans le chapitre « synthèse »), mais de hiérarchiser les stratégies et les démarches diagnostiques en les contextualisant. Nous avons donc distingué les stratégies selon le contexte clinique : 1) Symptomatologie (isolée ou non) de dysménorrhée, dyspareunie, ou douleur pelvienne chronique (prise en charge en soins primaires) ; 2) Signes cliniques évocateurs d'endométriose profonde (nécessitant une prise en charge en soins secondaires). Dans le premier arbre est développée la stratégie en soins primaires devant des symptômes douloureux pelviens chroniques (dysménorrhées, dyspareunies, douleurs pelviennes non menstruelles). Dans le deuxième arbre est développée une proposition de stratégie des examens de première intention. Dans le troisième arbre, il s'agit d'une proposition de stratégie des examens de deuxième et troisième intention. Les niveaux de preuve restent faibles, car il n'existe pas, à notre connaissance, d'études comparant les différentes stratégies diagnostiques de façon randomisée (quel que soit le contexte clinique). Les données sur la thérapeutique sont nombreuses, mais si la sensibilité / spécificité des examens a été comparée, la hiérarchisation et l'enchaînement (stratégique et temporel) des examens n'ont pas été étudiés. Un autre point essentiel est que le bénéfice même de la réalisation de ces examens et les stratégies de dépistage de l'endométriose sont difficilement évaluables.

Recherche documentaire

La recherche bibliographique a été réalisée à l'aide des moteurs de recherche *Pubmed*. Nous avons basé nos recherches sur les mots clés suivants : « *Endometriosis* » AND (« *strategy* » OR « *Screening test* » OR « *Detection* » OR « *Risk* »).

Cette recherche a été limitée aux publications en langue française et anglaise en se focalisant sur les 10 dernières années. Les articles ont été sélectionnés sur la base du titre, puis du résumé et enfin de l'article intégral.

Ont été exclus les cas cliniques et les commentaires, en privilégiant les revues systématiques, méta-analyses et essais contrôlés randomisés. Les références pertinentes à la fin de chaque article ont aussi été étudiées. Les niveaux de preuve des études ont été définis en utilisant la grille du CEBM Oxford.

Une stratégie de dépistage en population générale de l'endométriose est-elle possible ?

Le dépistage doit répondre à un certain nombre de critères définis par l'OMS, comme les dix principes servant au choix d'un programme de dépistage. Nous avons repris l'ensemble de ces dix critères pour les appliquer à l'endométriose.

1°: La maladie dépistée doit constituer une menace grave pour la santé publique (fréquence de la pathologie, gravité des cas, etc.) : cela est vrai pour l'endométriose (NP1).

2°: Il doit exister un traitement d'efficacité démontrée : cela est vrai pour l'endométriose (NP1).

3°: Il faut disposer de moyens appropriés de diagnostic et de traitement : cela est vrai pour l'endométriose (NP1).

4° : La maladie doit être décelable pendant une phase de latence ou au début de la phase clinique : cela ne s'applique pas à l'heure actuelle pour l'endométriose dont on ne connaît pas description de phase de latence ou de début de phase clinique (1).

5° : Il existe un examen de dépistage efficace : (NP1) cela ne s'applique pas l'endométriose (2-19).

6° : Il faut que l'épreuve utilisée soit acceptable pour la population : une épreuve ne peut être déterminée dans l'endométriose.

7° : Il faut bien connaître l'histoire naturelle de la maladie : à l'heure actuelle, il n'existe que très peu ou pas de données sur l'évolution des lésions d'endométriose, notamment au début de la maladie.

8° : Il faut que le choix des sujets qui recevront un traitement soit opéré selon des critères préétablis : cela n'est pas applicable dans l'endométriose.

9° : Il faut que le coût de la recherche des cas ne soit pas disproportionné par rapport au coût global des soins médicaux : cela n'est pas applicable (l'argumentaire est développé ci-dessous).

10° : Il faut assurer la continuité d'actions dans la recherche des cas et non la considérer comme une opération exécutée « une fois pour toutes » : cela est difficilement faisable pour l'endométriose en fonction du coût de la stratégie.

Au niveau européen, le dépistage a été défini initialement par le Comité des ministres du Conseil de l'Europe en 1994 (20). Le dépistage y est défini comme « un examen pratiqué sur un groupe défini de personnes en vue d'identifier un stade précoce, un stade précoce préliminaire, voire un facteur de risque ou une combinaison de facteurs de risque décelables avant le déclenchement d'une maladie ». Comme nous l'avons développé plus haut, cela ne peut s'appliquer à l'endométriose. Cette définition européenne précise également que « le dépistage en tant que service a pour but d'identifier une maladie précise ou un facteur de risque de maladie avant que le sujet atteint n'ait spontanément fait appel à un médecin, afin de soigner la maladie ou de prévenir ou de retarder sa progression ou son déclenchement par une intervention (précoce) », ce qui n'est pas le cas de l'endométriose.

Le risque majeur d'une stratégie généralisée de dépistage ne répondant à des critères validés et à une stratégie définie est de voir s'accroître de façon exponentielle le nombre d'examens complémentaires et de cœlioscopies diagnostiques. À titre d'exemple, si nous considérons que le *gold standard* dans le diagnostic de l'endométriose est la cœlioscopie (c'est la conclusion des différentes méta-analyse de la *Cochrane* sur les bio-marqueurs et les examens d'imagerie : « *Laparoscopy remains the gold standard for the diagnosis of endometriosis and using any non-invasive tests should only be undertaken in a research setting* » (3, 4, 6) et que nous considérons les femmes de 12 à 50 ans (population de 16 000 000 en France) dont jusqu'à 10 % pourraient présenter une endométrioses, cela fait 1 600 000 femmes. Si la cœlioscopie n'est réalisée que chez les patientes véritablement atteintes d'endométriose (1,6 million), cela déboucherait sur 1 500 à 3 000 complications et 64 à 144 décès (21). Ce raccourci peut paraître bien sûr simpliste, mais si

on s'intéresse dans cette population au coût seul d'une consultation (37 millions d'euros) associé à une échographie (88 millions d'euros), voire d'une IRM (240 millions d'euros), on arrive à un coût total de 365 millions d'euros, en se basant sur les tarifs actuels en secteur 1 en France. Si on prend en considération la population ayant des dysménorrhées, cela représente jusqu'à 45 % des femmes dans certaines séries en population générale (22) on peut considérer qu'elles pourraient toutes bénéficier d'une consultation (185 millions d'euros), d'une échographie (440 millions d'euros), voire d'une IRM (1 milliard 200 millions).

Tout peut être nuancé par le coût en perte de productivité des patientes atteintes d'endométriose (9 300 euros par an dans l'étude rapportée par Simoens *et al.* (NP3)(23)). Mais il n'existe aucune donnée de la littérature permettant de dire qu'un diagnostic ou un traitement précoce diminue ce coût en termes de productivité. Sans aller jusqu'aux examens complémentaires ou à la cœlioscopie, il n'existe pas non plus dans la littérature de questionnaire validé permettant un dépistage de l'endométriose.

Une revue récente (publiée en mai 2017) a cherché à lister tous les auto-questionnaires qui pourraient servir à un dépistage de masse en population générale (24). Trois études (25-27) incluant 104, 120 et 90 femmes respectivement (ce qui est évidemment très faible pour une quelconque notion de dépistage) ne permettent pas de proposer de questionnaire de dépistage, que cela soit avec un auto-questionnaire ou une interview avec le praticien. Les populations des études publiées sur les questionnaires ou critères qui pourraient permettre un diagnostic précoce sont en fait très sélectionnées et leur validité externe n'a été que peu rapportée en dehors du questionnaire rapporté par Nnoaham *et al.* (WERF-WHSS-Questionnaire). Dans cette étude (19 hôpitaux, 13 pays, près de 2 000 femmes), le questionnaire permettait de prédire une endométriose de stade III et IV de (sensibilité 82 % et spécificité 76 %), avec comme symptôme discriminatif principal la douleur à la défécation qui, comme nous le développons plus loin, est un des signes à rechercher dans la démarche diagnostique de premier recours. Le seul questionnaire de symptômes développé en langue française est un questionnaire portant sur le diagnostic de l'endométriose profonde (28) chez les patientes endométriosiques (29). Un autre questionnaire est actuellement en développement.

Dans l'état actuel de la littérature, il n'existe donc aucune donnée permettant de parler de dépistage ou d'organiser un dépistage de l'endométriose, un dépistage n'est donc pas recommandé dans la population générale (Grade C). Aucun élément ne permet de proposer non plus un dépistage systématique dans une population à risque sur des facteurs génétiques (endométriose chez une apparentée), des facteurs de risque (volume menstruel augmenté, cycles courts, premières règles précoces) (Grade C).

Une donnée à considérer est le délai entre l'appariation des premiers symptômes liés à l'endométriose et son diagnostic. Celui-ci (malgré une tendance à la diminution récemment rapportée (30) probablement du fait d'une sensibilisation des praticiens et des patientes elles-mêmes) reste inacceptable, avec des séries rapportant des délais de 4 à 14 ans (31-33), avec une répartition variable entre le délai imputable à la patiente elle-même (temps entre l'apparition des symptômes et la première consultation), le délai imputable aux médecins généralistes et le délai imputable aux spécialistes (34). Aucun bénéfice en termes d'évolution de la maladie lié à une prise en charge plus précoce n'a pour autant été rapporté. Il paraît néanmoins évident qu'une prise en charge précoce des douleurs intenses liées à l'endométriose pourrait apporter des bénéfices pour les patientes en termes de prise en charge de la douleur, de retentissement social, d'impact sociétal (perte de productivité, etc.) et de qualité de vie. Il semble donc nécessaire de prendre en charge ces symptômes (douleurs intenses, infertilité, etc.) dès que la patiente en fait la demande.

Une stratégie de repérage de l'endométriose en soins primaires est-elle possible ?

De nombreux symptômes peuvent être associés aux lésions endométriosiques. Dans un souci de stratégie, ils peuvent être séparés en symptômes pouvant évoquer une endométriose profonde (imposant une démarche spécifique de diagnostic, notamment dans les examens complémentaires : dyspareunie profonde intense, douleur à la défécation, symptômes digestifs à recrudescence cataméniale, symptômes urinaires à recrudescence cataméniale) et symptômes pouvant évoquer une endométriose, mais sans signes localisateurs d'une endométriose profonde (dysménorrhées, dyspareunie modérée et douleurs pelviennes chroniques).

Il existe une association entre la présence de dysménorrhées intenses et l'endométriose (NP2, ces données sont argumentées dans le chapitre de C. Huchon *et al.*). Les dysménorrhées étant le symptôme douloureux le plus précoce et probablement le signe d'appel (le motif de consultation) principal en soins primaires. La présence de ce symptôme ne semble pas localisatrice, son intensité doit cependant évoquer le diagnostic au praticien. Il n'a pas été retrouvé de seuil de douleur (EVA notamment) qui impose une prise en charge médicale. Néanmoins, dans la littérature, les dysménorrhées modérées sont définies comme celles où l'EVA est supérieure à 4 et les dysménorrhées comme celles où l'EVA est supérieure à 7 (35-38). Le seuil > 7 (sévère) pourrait constituer un seuil nécessitant une prise en charge, mais il n'existe pas, dans la littérature, d'arguments pour imposer une prise en charge à un seuil donné. Le retentissement social, professionnel (l'absentéisme) et/ou l'impact sur la qualité de vie pourraient également être des critères de prise en charge, même s'il n'existe aucune valeur seuil validée. La prise en charge de première intention des symptômes douloureux pourrait faire appel à une contraception orale avec ou sans suppression de règles, ce traitement ayant un équilibre bénéfice-risque favorable et un coût réduit (grade C : se référer au chapitre « traitement médical ») associé à un traitement antalgique de palier 1. Il existe une relation entre la présence de dyspareunies profondes et l'endométriose profonde postérieure (NP3) (39). Il peut donc s'agir d'un symptôme évocateur d'endométriose profonde. La douleur pelvienne chronique non cyclique ou douleur pelvienne non menstruelle ne semble pas être un symptôme pouvant évoquer une endométriose profonde (39). Des symptômes viscéraux pourraient également permettre de repérer une endométriose profonde : douleur à la défécation, symptômes urinaires (surtout si ces symptômes sont menstruels) (40, 41) (NP 2).

L'utilisation de modèles mathématiques (42) semble difficile en pratique courante, mais les items utilisés permettent de sensibiliser les professionnels de santé aux symptômes qui doivent être recherchés (43). Tous ces questionnaires ou scores ont été décrits pour des populations spécifiques (infertile, référée dans un centre spécialisé), ce qui limite très largement leur applicabilité en population générale et dans le cadre du soin primaire. La triade dysménorrhée, douleurs pelviennes menstruelles, dyspareunie représente les symptômes les plus courants et permet de « cibler » la population chez qui un interrogatoire plus précis semble licite (infertilité, symptômes digestifs et urinaires). Dans le cadre d'une médecine de premier recours, seuls les endométriomes sont diagnostiqués avec une sensibilité de 100 %, grâce à l'association de l'interrogatoire et de l'échographie de premier recours (43).

Dans notre arbre de repérage en soins primaires, nous avons inclus l'évaluation du retentissement social, du retentissement sur l'activité professionnelle ou scolaire, de l'altération de la qualité de vie. Ces éléments sont retrouvés dans certains questionnaires spécifiques de l'endométriose (43) et font partie des recommandations de la prise en charge de toute douleur chronique (grade A).

Nous proposons, en intégrant les conclusions gradées de la partie « synthèse » du chapitre « diagnostic » de ces recommandations, une stratégie de prise en charge en soins primaires (médecins généralistes, gynécologues non experts, sages-femmes) : figure 1 : Stratégie diagnostique devant des symptômes douloureux pelvien chroniques (dysménorrhées, dyspareunies, douleurs pelviennes non menstruelles). Le choix (en l'absence de symptômes localisateurs) est orienté vers un traitement médical de première ligne (hormonal avec ou sans suppression des règles, associé à un traitement antalgique), sans autre exploration de seconde

intention vu l'extrême prévalence de ces symptômes dans la population générale et la très faible valeur prédictive positive des ces symptômes quand au diagnostic d'endométriose (43).

Figure 1. Stratégie diagnostique devant des symptômes douloureux pelviens chroniques (dysménorrhées, dyspareunies, douleurs pelviennes non menstruelles).

Nous avons ensuite décrit, dans la figure 2 (Stratégie des examens de première intention), l'orientation vers des examens de deuxième intention.

Figure 2. Stratégie des examens de première intention.

En fonction des symptômes, peut-on adapter une stratégie diagnostique ?

C. Huchon *et al.* ont décrit, dans leur chapitre, les différentes douleurs pouvant évoquer une localisation profonde associées aux douleurs ne pouvant pas évoquer une localisation précise décrite plus haut. Dans la figure 3 (Stratégie des examens de deuxième et troisième intentions), nous décrivons la stratégie diagnostique en soins secondaires.

Figure 3. Stratégie des examens de deuxième et troisième intentions.

Conclusion

Une proposition de stratégie diagnostique est décrite dans la figure 1 : Stratégie diagnostique devant des symptômes douloureux pelviens chroniques (dysménorrhées, dyspareunies, douleurs pelviennes non menstruelles). Cet arbre décrit la démarche clinique et la hiérarchisation des examens complémentaires en soins premiers et l'orientation en soins secondaires. La présence de symptômes localisateurs comme décrits plus haut permettra l'orientation vers une démarche de soins secondaires. La figure 2 propose une stratégie en des examens de première intention. La figure 3 propose une stratégie des examens de deuxième et troisième intention, notamment en fonction de la suspicion et/ou de la découverte de lésions de localisation spécifique ou la suspicion de lésions superficielles.

Références

1. Canis M, Bourdel N, Houlle C, Gremeau AS, Botchorishvili R, Matsuzaki S. Endometriosis may not be a chronic disease: an alternative theory offering more optimistic prospects for our patients. Fertil Steril. 2016;105(1):32-4.

2. Signorile PG, Baldi A. Supporting evidences for potential biomarkers of endometriosis detected in peripheral blood. Data in brief. 2015;5:971-4.

3. Nisenblat V, Prentice L, Bossuyt PM, Farquhar C, Hull ML, Johnson N. Combination of the non-invasive tests for the diagnosis of endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2016;7:CD012281.

4. Nisenblat V, Bossuyt PM, Shaikh R, Farquhar C, Jordan V, Scheffers CS, *et al.* Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2016(5):CD012179.

5. Gupta D, Hull ML, Fraser I, Miller L, Bossuyt PM, Johnson N, *et al.* Endometrial biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2016;4:CD012165.

6. Nisenblat V, Bossuyt PM, Farquhar C, Johnson N, Hull ML. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2:CD009591.

7. Liu E, Nisenblat V, Farquhar C, Fraser I, Bossuyt PM, Johnson N, *et al.* Urinary biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2015(12):CD012019.

8. Geysenbergh B, Dancet EA, D'Hooghe T. Detecting Endometriosis in Adolescents: Why Not Start from Self-Report Screening Questionnaires for Adult Women? Gynecol Obstet Invest. 2016.

9. Zucchini C, De Sanctis P, Facchini C, Di Donato N, Montanari G, Bertoldo V, *et al.* Performance of Circulating Placental Growth Factor as A Screening Marker for Diagnosis of Ovarian Endometriosis: A Pilot Study. International journal of fertility & sterility. 2016;9(4):483-9.

10. Guo SW. Endometriosis and ovarian cancer: potential benefits and harms of screening and risk-reducing surgery. Fertil Steril. 2015;104(4):813-30.

11. Alvarez P, Levine JD. Screening the role of pronociceptive molecules in a rodent model of endometriosis pain. J Pain. 2014;15(7):726-33.

12. Wu CH, Yang JG, Chang YJ, Hsu CC, Kuo PL. Screening of a panel of steroid-related genes showed polymorphisms of aromatase genes confer susceptibility to advanced stage endometriosis in the Taiwanese Han population. Taiwanese journal of obstetrics & gynecology. 2013;52(4):485-92.

13. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Kennedy SH, Jenkinson C, Zondervan KT, World Endometriosis Research Foundation Women's Health Symptom Survey C. Developing symptom-based predictive models of endometriosis as a clinical screening tool: results from a multicenter study. Fertil Steril. 2012;98(3):692-701 e5.

14. Quibel A, Puscasiu L, Marpeau L, Roman H. [General practitioners and the challenge of endometriosis screening and care: results of a survey]. Gynecol Obstet Fertil. 2013;41(6):372-80.

15. Hatok J, Zubor P, Galo S, Kirschnerova R, Dobrota D, Danko J, *et al.* Endometrial aromatase mRNA as a possible screening tool for advanced endometriosis and adenomyosis. Gynecol Endocrinol. 2011;27(5):331-6.

16. Chang CC, Hsieh YY, Wang YK, Hsu KH, Tsai HD, Tsai FJ, *et al.* Identification of novel peptides specifically binding to endometriosis by screening phage-displaying peptide libraries. Fertil Steril. 2009;92(6):1850-5.

17. Chatterjee S, Chakravarti S. Screening of endometriosis at an early stage: a simple clinical approach. Journal of the Indian Medical Association. 2000;98(7):387-8, 93.

18. O'Shaughnessy A, Check JH, Nowroozi K, Lurie D. CA 125 levels measured in different phases of the menstrual cycle in screening for endometriosis. Obstet Gynecol. 1993;81(1):99-103.

19. Matsuura K, Honda Y, Nishimura K, Yamamoto S, Furuki Y, Okamura H. [Scoring system for screening of patients with endometriosis in infertile clinic]. Nihon Sanka Fujinka Gakkai zasshi. 1990;42(2):174-8.

20. l'Europe Cd. Recommandation n°R (94) 11 du Comité des ministres aux États membres sur le dépistage comme instrument de mesure préventive. https://wcdcoeint/cominstranetInstraServlet?command=cominstranetCmdBlobGet&InstranetImage=534505&SecMode=1&DocId=514276&Usage=2.

21. Ahmad G, Gent D, Henderson D, O'Flynn H, Phillips K, Watson A. Laparoscopic entry techniques. Cochrane Database Syst Rev. 2015;8:CD006583.

22. Fuldeore MJ, Soliman AM. Prevalence and Symptomatic Burden of Diagnosed Endometriosis in the United States: National Estimates from a Cross-Sectional Survey of 59,411 Women. Gynecol Obstet Invest. 2016.

23. Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I, *et al.* The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. Hum Reprod. 2012;27(5):1292-9.

24. Surrey E, Carter CM, Soliman AM, Khan S, DiBenedetti DB, Snabes MC. Patient-completed or symptom-based screening tools for endometriosis: a scoping review. Arch Gynecol Obstet. 2017.

25. Forman RG, Robinson JN, Mehta Z, Barlow DH. Patient history as a simple predictor of pelvic pathology in subfertile women. Hum Reprod. 1993;8(1):53-5.

26. Fasciani A, Repetti F, Binda GA, Puntoni M, Meroni MG, Bocci G. Endometriosis Index: A software-derived score to predict the presence and severity of the disease. J Endometr Pelvic Pain Disord.2(2):79-86.

27. Yeung P, Jr., Bazinet C, Gavard JA. Development of a symptom-based, screening tool for early-stage endometriosis in patients with chronic pelvic pain. J Endometr Pelvic Pain Disord.6(4):174-89.

28. Lafay Pillet MC, Huchon C, Santulli P, Borghese B, Chapron C, Fauconnier A. A clinical score can predict associated deep infiltrating endometriosis before surgery for an endometrioma. Hum Reprod. 2014;29(8):1666-76.

29. Chapron C, Barakat H, Fritel X, Dubuisson JB, Breart G, Fauconnier A. Presurgical diagnosis of posterior deep infiltrating endometriosis based on a standardized questionnaire. Hum Reprod. 2005;20(2):507-13.

30. Soliman AM, Fuldeore M, Snabes MC. Factors Associated with Time to Endometriosis Diagnosis in the United States. Journal of women's health. 2017.

31. Hudelist G, Fritzer N, Thomas A, Niehues C, Oppelt P, Haas D, *et al.* Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. Hum Reprod. 2012;27(12):3412-6.

32. Hadfield R, Mardon H, Barlow D, Kennedy S. Delay in the diagnosis of endometriosis: a survey of women from the USA and the UK. Hum Reprod. 1996;11(4):878-80.

33. Matsuzaki S, Canis M, Pouly JL, Rabischong B, Botchorishvili R, Mage G. Relationship between delay of surgical diagnosis and severity of disease in patients with symptomatic deep infiltrating endometriosis. Fertil Steril. 2006;86(5):1314-6; discussion 7.

34. Staal AH, van der Zanden M, Nap AW. Diagnostic Delay of Endometriosis in the Netherlands. Gynecol Obstet Invest. 2016;81(4):321-4.

35. Ozerdogan N, Sayiner D, Ayranci U, Unsal A, Giray S. Prevalence and predictors of dysmenorrhea among students at a university in Turkey. Int J Gynaecol Obstet. 2009;107(1):39-43.

36. Ortiz MI, Rangel-Flores E, Carrillo-Alarcon LC, Veras-Godoy HA. Prevalence and impact of primary dysmenorrhea among Mexican high school students. Int J Gynaecol Obstet. 2009;107(3):240-3.

37. Banikarim C, Chacko MR, Kelder SH. Prevalence and impact of dysmenorrhea on Hispanic female adolescents. Archives of pediatrics & adolescent medicine. 2000;154(12):1226-9.

38. Kazama M, Maruyama K, Nakamura K. Prevalence of dysmenorrhea and its correlating lifestyle factors in Japanese female junior high school students. Tohoku J Exp Med. 2015;236(2):107-13.

39. Fauconnier A, Chapron C, Dubuisson JB, Vieira M, Dousset B, Breart G. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. Fertil Steril. 2002;78(4):719-26.

40. Griffiths AN, Koutsouridou RN, Penketh RJ. Predicting the presence of rectovaginal endometriosis from the clinical history: a retrospective observational study. Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology. 2007;27(5):493-5.

41. Hackethal A, Luck C, von Hobe AK, Eskef K, Oehmke F, Konrad L. A structured questionnaire improves preoperative assessment of endometriosis patients: a retrospective analysis and prospective trial. Arch Gynecol Obstet. 2011;284(5):1179-88.

42. Calhaz-Jorge C, Chaveiro E, Nunes J, Costa AP. Implications of the diagnosis of endometriosis on the success

of infertility treatment. Clin Exp Obstet Gynecol. 2004;31(1):25-30.

43. Eskenazi B, Warner M, Bonsignore L, Olive D, Samuels S, Vercellini P. Validation study of nonsurgical diagnosis of endometriosis. Fertil Steril. 2001;76(5):929-35.

7. Attentes des femmes atteintes d'endométriose : Quelle information apporter ?

RPC CNGOF HAS 2017

A Introduction

Il n'existe pas une, mais des endométrioses, et chaque femme vit de manière différente sa maladie. Les besoins et les inquiétudes des femmes atteintes d'endométriose varient selon le stade de leur prise en soins. Ils évoluent notamment en fonction de l'avancée et de l'expérience vécue de la maladie, des choix de vie et des échanges avec le corps médical, l'entourage, voire les associations de patientes.

Les principales périodes de vie avec la maladie sont :

- **L'avant-diagnostic** : « Se faire entendre » ;
- **L'annonce du diagnostic** : « Être reconnue, comprendre la maladie, comprendre pourquoi on a mis tant de temps à en faire le diagnostic (réparation) et envisager l'avenir » ;
- **Le choix du traitement** : « Comprendre les enjeux et la stratégie et être active dans ce choix » ;
- **L'avant- et l'après-chirurgie** : « Comprendre la balance bénéfice/risque, choisir (savoir dire non), pouvoir s'organiser, être rassurée et accompagnée » ;
- **La récidive** : « Être soulagée, comprendre les stratégies possibles, envisager des alternatives et être accompagnée » ;
- **La maladie chronique** : « Comprendre l'évolution de la maladie et retrouver le contrôle sur sa maladie » ;
- **Le désir de grossesse** : « Connaître ses chances, choisir, vivre, voire être accompagnée dans le renoncement ».

Chaque patiente ne passe pas forcément par toutes ces phases. Cependant, il est nécessaire de bien cerner les besoins importants pour elles, afin de leur apporter des informations adaptées autant sur le fond que sur la forme.

Le but de ce texte est d'analyser le vécu qu'ont les femmes atteintes d'endométriose face à l'information délivrée sur cette maladie, et d'en dégager des axes d'amélioration de la prise en charge.

L'objectif de ce travail est donc de :

- Déterminer à qui et comment apporter de l'information sur l'endométriose ;
- Déterminer le contenu de cette information ;
- Conseiller le praticien sur son attitude face à une patiente porteuse d'endométriose.

Cette analyse profonde et personnelle du vécu des patientes atteintes d'endométriose n'est pas compatible avec le *design* quantitatif classique des études biomédicales. Elle prend l'individu comme objet, et non plus le groupe, et entre donc dans le cadre des études qualitatives ou mixtes,

où les critères de validité des études sont moins développés et validés. Ainsi, l'interviewer doit se garder d'influencer la patiente et ne peut que diriger sommairement l'échange. Le fait qu'un élément mis en évidence dans une étude ne le soit pas dans une autre ne signifie pas qu'il n'existe pas, mais que le déroulement des échanges n'a pas amené à ce qu'il soit réexprimé. Seule la « saturation » d'une discussion est le gage d'une certaine exhaustivité des thèmes. Un thème ne devient pas mineur s'il n'est pas réexprimé. À l'inverse, les thèmes maintes fois répétés doivent retenir encore plus notre attention. En d'autres termes, la répétition d'un thème le valide, l'inverse est beaucoup moins vrai.

Ainsi, ce chapitre fait une revue de la littérature sur l'information à transmettre aux femmes atteintes d'endométriose, en fonction de leurs besoins au cours des différentes périodes de vie avec la maladie.

D'autre part, chaque point sera étayé par l'argumentaire des différentes parties intégrantes de ces Recommandations pour la Pratique Clinique (RPC).

B Recherche documentaire

Stratégie de recherche documentaire :

La base de données bibliographique utilisée est *Pubmed*. Nous avons recherché pour cette étude tous les travaux originaux traitant d'endométriose et ayant :

- Collecté des données en utilisant des méthodes qualitatives (entretiens libres ou semi-directifs, groupes de soutien, observations, etc.) ou mixtes (associant un recueil d'informations qualitatives et quantitatives) ;
- Analysé ces données en utilisant des méthodes qualitatives (analyse thématique, hiérarchisation des thèmes, analyse de contenu, etc.) ;
- Analysé quantitativement l'efficacité d'une intervention sur l'information ;
- Revu des travaux qualitatifs ou mixtes.

Mots clés :

Nous avons croisé le mot clé « *Endometriosis* » avec les mots clés suivants :

- *Patient Self-Determination Act*
- *Patient Portals*
- *Patient Rights*
- *Consumer Health Information*
- *Information Theory*
- *Information Services*
- *Health Information Exchange*
- *Health Information Management*
- *Health Information Systems*
- *Information Seeking Behavior*
- *Access to Information*
- *Information Management*
- *Storage and Retrieval*
- *Management Information Systems*
- *Information Systems*
- *Disclosure*
- *Documentation*
- *Focus group*

- *Health Literacy*
- *Decision Support Systems, Clinical*
- *Health Communication*
- *Evidence-Based Practice*
- *Evidence-Based Emergency Medicine*
- *Qualitative Research*
- *Comprehension*
- *Interviews as Topic*
- *Decision Support Systems, Management*
- *Counselors*
- *Independent Medical Evaluation*
- *Patient Medication Knowledge*
- *Patient Navigation*
- *Patient Preference*
- *Professional-Patient Relations*
- *Physician-Patient Relations*
- *Patient Participation*
- *Patient Education as Topic*
- *Patient Comfort*
- *Decision Making*

Les types de publications suivants :

- Patient Education Handout
- Resource Guides

Les articles ayant exprimé les mots suivants dans leur titre ou leur résumé :

- *Information, Consumer*
- *Health Information sharing*
- *Health information managements*
- *Information People Program*
- *Patient Education Handout*
- *Information AND Mental Processes*
- *Shared decision making*
- *Shared medical decision making*
- *Social life*
- *Therapeutic education*

Nous nous sommes limités aux articles exprimant l'avis des patientes. Puis, à l'aide d'une première sélection, nous avons complété nos références bibliographiques par arborescence, à l'aide des citations d'intérêt dans les articles (1), certains travaux n'étant pas référencés dans *Pubmed*. Enfin, nous avons analysé les textes des recommandations d'autres sociétés savantes.

L'analyse de la valeur de la littérature sélectionnée et des biais éventuels a été réalisée suivant la méthode du *Critical Appraisal Skills Programme (CASP)* pour les études qualitatives. Pour chaque étude, le risque de biais a été estimé comme faible, modéré ou élevé. Pour étudier ce risque, notre grille de lecture était la suivante :

- Objectif principal ;

- Type d'étude et sa justification théorique : interview libre ou semi-directive, groupe de discussion, observation ;
- Population étudiée et relation avec le chercheur ;
- Méthode :
  - qui a mené l'enquête ?
  - où s'est-elle tenue ?
  - combien de temps a-t-elle duré ?
  - saturation du débat,
  - méthode d'analyse,
  - limitation dans l'évidence,
  - cohérence des résultats,
  - applicabilité ;
- Adéquation de la méthode au regard du but de l'étude ;
- Conclusions ;
- Commentaires ou citations.

Articles recensés

Notre recherche initiale sur *Pubmed* a recensé 672 références correspondant aux mots clés. Vingt-six études respectant les critères d'inclusion ont été finalement sélectionnées pour notre étude.

Parmi elles, 22 étaient des études originales, trois étaient des revues d'études qualitatives (1-3), et une était une revue de 2017 réalisée par le *National Institut for Health and Care Excellence* (NICE)(4) dans le but d'établir des recommandations sur la prise en charge de l'endométriose.

Thèmes identifiés

a Les sources d'information

Le corps médical

Dans une étude basée sur des entretiens semi-directifs de 18 femmes, les patientes trouvent que l'information délivrée par les professionnels de santé se limite :

- Au diagnostic ;
- Aux procédures chirurgicales ;
- À la prescription de traitements hormonaux.

Les femmes déplorent l'inadéquation de l'information délivrée par les professionnels de santé avec leurs besoins :

> « Ils vous donnent de l'information à prendre à la maison sur comment vous allez vous sentir après l'opération, vous pouvez saigner, mais rien sur l'endométriose. »
>
> *Huntington and Gilmour, 2005 (5)*

Cette conclusion est limitée car les femmes recrutées dans cette étude appartiennent toutes à un groupe de soutien, ont un bon accès à l'information et sont bien soutenues. En outre, l'entretien s'est tenu au sein même du groupe de soutien. Ces risques de biais donnent à cette conclusion un faible niveau de preuve (5).

Les associations de patients et groupes de soutien

Les groupes de soutien physiques, qui, en France, sont proposés par les associations, favorisent une prise en charge autonome de la maladie et l'échange d'informations (NICE) (4).
Trois études, conduites en Nouvelle-Zélande, en Australie et au Canada, sur 18, 20 et 6 femmes, vont dans ce sens, avec néanmoins un niveau de preuve modéré (6-8).

Les groupes de soutien sur le web

Les groupes de soutien *on-line* permettent de *(9)* :

- Lutter contre la solitude, se soutenir mutuellement, échanger des conseils ;
- Approfondir ses connaissances ;
- Partager son expérience ;
- Maîtriser ce que les patientes disent d'elles-mêmes.

> *« Après des années de lutte avec les médecins généralistes, d'autres personnes m'ont comprise et ont joué un rôle important pour que je me sente normale à nouveau. »*
> *« Je pense que l'une des raisons pour lesquelles je n'ai pas eu de dépression, ce sont les groupes. J'ai des gens qui comprennent ce que je traverse, et peuvent me donner des conseils. »*
>
> *Shoebotham and Coulson, 2016 (9)*

De nombreuses patientes considèrent que les autres femmes atteintes d'endométriose constituent la source d'information la plus utile et la plus valorisée. C'est la conclusion d'une étude sur 46 femmes des États-Unis, à qui un questionnaire a été envoyé pour explorer leurs expériences de soutien social au sein d'un groupe de soutien sur Internet (10).

Ces groupes de soutien *on-line* peuvent cependant présenter des limites comme :

- Ne pas apporter le soutien recherché ;
- Générer de la désinformation ;
- Engendrer des sentiments d'inquiétude ou de découragement, car la tendance est plutôt la publication de mauvaises expériences.

> *« J'ai trouvé le groupe de soutien en ligne sans valeur. »*

Une des limites importantes reste la modération du groupe :

> *« En tant qu'administrateur, je dois faire face au drame habituel en ligne. »*
> *« Je visite ce groupe beaucoup plus en ce moment par peur de manquer un scandale. »*
>
> *Shoebotham and Coulson, 2016 (9)*

C'est ce que décrit une étude multicentrique sur 69 patientes, dont 45 en Grande-Bretagne et 15 aux États-Unis, basée sur un sondage comportant des questions ouvertes. L'endométriose n'était pas toujours confirmée, et la saturation des thèmes non garantie, ce qui diminue la fiabilité de cette conclusion. En revanche, la méthodologie de recueil d'informations était claire et la relation entre l'interviewer et les interviewées était bien critiquée. Le tout donne un niveau de preuve faible de cette conclusion (9).

D'après le NICE, les groupes de soutien sont incontournables pour l'apprentissage de l'autogestion des patientes (preuve modérée). Une sérieuse modération doit néanmoins contrôler les forums présents sur Internet (4).

La diversité des sources d'information

Des sources variées d'information aident les patientes à (NICE) (4) :

- Comprendre leur maladie ;
- Comprendre les options de traitement ;
- Prendre une décision thérapeutique.

Ces sources d'information peuvent être des livres, Internet, des forums, des blogs, des journaux, des conférences, des enregistrements, des publications médicales, des dépliants et les notices des médicaments (NICE). En effet, six études avec des méthodologies variées, sur des patientes originaires de différents pays (18 patientes de Nouvelle-Zélande, 30, 20 et 21 patientes d'Australie, 11 et six du Canada), concluent dans ce sens. Les preuves étaient néanmoins limitées, rendant le niveau de preuve de cette conclusion modéré (6-8, 11, 12).

L'information concernant l'endométriose, proposée sur le Web à partir de cinq moteurs de recherche, a fait l'objet d'une méta-analyse récente (13). Celle-ci souligne la pauvreté et l'absence de discussion de cette information, et le manque d'information sur les auteurs et sur les sources d'information utilisées. Sur 750 pages Web analysées, 16 ont été jugées crédibles par les auteurs, mais restent de qualité modérée du fait du manque de discussion de l'information. Les auteurs mettent en garde les patientes sur le risque de désinformation et le danger inhérent pour leur santé.

Néanmoins, dans un contexte de multiplicité des sources d'information, le médecin de la patiente est indispensable pour l'éclairer dans ses questionnements et ses choix. Selon les auteurs de cinq études (8, 14, 15) et une méta-analyse (3), l'information et la confiance acquises par les groupes de soutien permettent aux femmes d'évaluer les informations médicales et de négocier avec les professionnels de santé, les assureurs et les employeurs. De nombreuses femmes ont également estimé que leurs connaissances approfondies de l'endométriose leur donnaient un sentiment de contrôle et de pouvoir sur leur maladie.

Cependant, certaines femmes se sentent accablées par une recherche constante d'informations et souhaitent avoir un référent (généralement, leur médecin) pour prendre cette responsabilité. Ces études menées sur six patientes canadiennes, 61 + 61 patientes australiennes, 18 patientes de Nouvelle-Zélande et 46 femmes d'un groupe de soutien des États-Unis sur Internet, avec limite majeure de la preuve, saturation non détaillée, et l'interférence non critiquée de l'interviewer, donnent à cette conclusion un faible niveau de preuve (4, 8, 14, 15).

Pour le NICE, sur la base de preuves modérées, le professionnel de santé est *a priori* le point de départ pour les femmes en recherche d'informations (4).

> *« La chirurgie : je devrais dire que ma principale source est mon docteur. J'ai lu de nombreux livres, j'ai entendu parler beaucoup de gens et j'ai entendu toutes les mauvaises choses. Donc, j'ai pris la vérité de mon docteur. »*
>
> *Whelan, 2007 (8)*

b Le contenu de l'information

1 - Au diagnostic

Après un délai considérable, le diagnostic d'endométriose est ressenti comme un soulagement (NICE).

Cinq études avec des méthodologies variées (entretiens semi-directifs, entretiens directs, groupes de paroles), sur 32, 22 et 15 patientes du Royaume-Uni, 61 et 61 patientes australiennes, concluent dans ce sens. Elles présentent un manque de clarté sur la relation entre l'interviewer et les interviewées, ce qui limite la preuve de manière majeure et confère à cette conclusion un niveau de preuve modéré (1, 14-17).

En effet, Denny reconnaît que la relation entre le chercheur et les participantes n'est pas sans problèmes et peut être influencée par des facteurs sociaux et des facteurs dus à l'organisation de la recherche (17).

D'autre part, poser le diagnostic d'endométriose tardivement peut être vécu comme une agression.

> *Ainsi, chez une patiente qui clamait haut et fort que ses symptômes devaient être dus à l'endométriose, le diagnostic par cœlioscopie a été tardif, après entêtement du praticien :*
> *« Quand je suis arrivée, je voulais lui dire : « Je vous l'avais bien dit », mais je suis restée calme pendant environ 5 minutes, jusqu'à ce qu'il me heurte. J'ai pensé que ça n'était pas ce que je voulais. Pour une fois, j'aurais voulu me tromper. Mais la situation était embarrassante et il n'avait pas vraiment envie de m'écouter. »*
>
> *Denny, 2009 (17)*

Un échange sur l'impact de l'endométriose, la qualité de vie et les relations de couple devrait être donné en consultation (NICE).

C'est une des conclusions de l'étude de Culley *et al.*, sur 22 patientes du Royaume-Uni, avec entretiens semi-directifs. Cette étude n'a pas analysé la relation entre l'interviewer et les interviewées. La preuve présente donc des limites majeures, et la saturation des thèmes n'est pas détaillée, donnant à cette conclusion un faible niveau de preuve (1).

Dans une autre étude de Mellado *et al.*, plusieurs groupes de parole faisant intervenir 29 patientes avec une endométriose certaine ont été analysés. L'isolement social est un thème récurrent chez toutes les participantes, et il y est abordé la possibilité que le manque de compréhension de l'histoire naturelle de la maladie contribue à la résignation, qui peut mener éventuellement à l'isolement social. Fournir une éducation précoce sur la nature et les évolutions de l'endométriose

est important dans la pratique clinique, car cela peut aider à enrayer les mécanismes conduisant à l'isolement social. La reconstruction des liens sociaux devrait être incluse dans les objectifs de gestion multidisciplinaire des femmes atteintes d'endométriose et de douleurs chroniques. Cette étude cite peu les patientes, et la relation entre l'interviewer et les interviewées n'est pas analysée, ce qui donne à cette conclusion un niveau de preuve modéré (18).

> *« Je voudrais comprendre pourquoi j'ai cette douleur encore une fois. Je ne sais pas vraiment quel est mon problème. »*
>
> *Mellado et al. (18)*

Par analogie, une information sur les possibles perturbations des relations sexuelles et de l'intimité devrait être dispensée lors du diagnostic, car elle pourrait également aider à surmonter des situations difficiles et à trouver des alternatives au sein du couple.

> *« Je me sens mal, car nous n'avons vraisemblablement pas, comme on dit, une vie sexuelle normale, c'est-à-dire comme nos autres amis et couples. »*
>
> *Hudson et al., 2016 (19)*

Pour le NICE, sur la base d'un faible niveau de preuve, ces points devraient être abordés lors d'une consultation pour endométriose (4).

Les patientes chez qui on vient de diagnostiquer une endométriose sont inquiètes pour leur fertilité et la manière d'arriver à la parentalité (NICE). C'est pourquoi une information objective et fondée sur les preuves concernant la fertilité devrait être exposée à la patiente dès le diagnostic d'endométriose.

Dans une étude sur 22 patientes du Royaume-Uni, avec entretiens semi-directifs, le besoin d'information est exprimé. Cependant, cette étude n'a pas analysé la relation entre l'interviewer et les interviewées. De plus, la preuve présente des limites majeures, et la saturation des thèmes n'est pas détaillée, ce qui donne à cette conclusion un faible niveau de preuve (20). Face à l'incertitude de leur future fertilité, les femmes rapportent un besoin d'être mieux informées sur leur potentielle infertilité (17, 21).

L'inquiétude sur la fertilité est retrouvée dans cinq études, réalisées sur 30 patientes d'Australie, 22, 30 et 24 patientes du Royaume-Uni et 13 patientes des États-Unis. Ces études présentent des limites mineures de preuves, mais un manque de clarté sur la saturation donne à cette conclusion un niveau de preuve modéré (11, 17, 20, 22, 23).

Dans l'étude de Cox *et al.*, des demandes d'informations étaient fréquentes sur le lien entre l'endométriose et la fertilité.

> *« Je souhaiterais juste avoir fait quelque chose plus tôt. Je ne me suis pas rendu compte des dommages sur ma fertilité. Si seulement j'avais su ce que je sais maintenant. »*
>
> *Cox et al., 2003 (21)*

Cependant, au regard du caractère culturel de la fertilité, une grande précaution devrait être prise lorsque l'on aborde les potentiels risques d'infertilité. Dans l'étude de Hudson *et al.*, plusieurs femmes ont suggéré à leur partenaire de les quitter au cas où elles ne pourraient pas avoir d'enfant. Cette perturbation a entraîné chez ces femmes des sentiments de culpabilité, d'échec et de responsabilité (19).

> *« Parmi les couples asiatiques, si vous ne pouvez pas avoir d'enfant, c'est presque comme si vous étiez un gâchis d'espace. Ils ne peuvent pas avoir une belle-fille ou une femme qui ne peut pas avoir un bébé. »*
>
> *Hudson et al., 2016 (19)*

Étant donné le peu de connaissances des patientes sur l'endométriose au moment du diagnostic, elles sont surprises, voire offensées et perçoivent la suggestion de faire un enfant rapidement comme un manque de tact du corps médical (5).

> *« "Tout ce que nous pouvons vous offrir est cette pilule contraceptive, ou alors vous tombez enceinte et vous allaitez pendant les 20 prochaines années…" Mon gynécologue plaisantait et j'en riais à l'époque, mais j'ai réalisé ensuite que ce n'était pas drôle. Et, de toute façon, au début, un tas de femmes ne peuvent pas tomber enceintes. »*
>
> *Huntington and Gilmour, 2005 (5)*

Le NICE s'appuie sur un faible niveau de preuve pour avancer qu'une discussion ouverte sur un projet d'enfant devrait être tenue en consultation, entre le professionnel de santé et le couple (4).

2 - Au moment du choix du traitement

Les informations les plus recherchées concernent les récidives, les traitements alternatifs, les risques des traitements et le développement de l'endométriose. C'est ainsi que Cox *et al.* rapportent le souhait des patientes d'un recours au traitement, dans une étude de recherche mixte (quantitative et qualitative par questionnaire avec questions ouvertes) réalisée sur 465 patientes australiennes recrutées dans un centre hospitalier spécialisé sur l'endométriose et une association de patientes. La saturation des thèmes n'est pas assurée du fait du choix méthodologique, conférant à cette conclusion un niveau de preuve modéré (21).

Sur la population étudiée par *Cox et al.*, les traitements fournissaient habituellement un soulagement temporaire. La douleur chronique après des mois ou des années a souvent nécessité de nouveaux cycles de traitement et est associée à un sentiment de désespoir (21).

3 - Quand une chirurgie est envisagée

L'information à dispenser, au moment où la chirurgie est envisagée, a fait l'objet de trois articles de *Cox et al.* (14, 15, 21). Ces articles présentent des niveaux de preuve modérés et s'intéressent en particulier à l'information à dispenser autour de la chirurgie.

Avant la chirurgie

Les femmes expriment leur désir d'avoir autant d'informations que possible sur la chirurgie, sur ses suites avant qu'elle ait lieu, notamment concernant les douleurs postopératoires (type et niveau de douleurs) et le temps de récupération après la chirurgie. Ceci afin de prévoir une organisation adaptée à leur mode vie.

> *« Rien ne m'a préparée aux douleurs d'épaule - j'ai dû me coucher à plat pendant une semaine en pleine agonie. »*
>
> *« Je n'avais aucune idée de la douleur brûlante liée au gaz inséré dans l'abdomen pendant la procédure et qui cause une irritation des nerfs. »*
>
> *Cox et al., 2003 (21)*

Les patientes expriment également le souhait d'être mieux informées sur ce qu'est la cœlioscopie, les possibles complications, l'anesthésie, la durée de l'opération, la gestion des plaies et les cicatrices (localisations, nombre, tailles et perfusion) *(21)*.

Les conclusions de la chirurgie

Les femmes souhaiteraient avoir comme informations sur les conclusions de la chirurgie :

- La sévérité de leur endométriose ;
- La localisation de leur endométriose ;
- La présence et la localisation d'adhérences ;
- Comment leur endométriose a-t-elle été traitée ?
- Comment les adhérences ont-elles été traitées ?
- La présence d'autres diagnostics ;
- La confirmation du diagnostic d'endométriose.

Le retour à la maison

Lors du retour à la maison, les centres d'intérêt des patientes sont principalement la durée de l'arrêt de travail et le temps de récupération.

Elles s'inquiètent notamment sur :

- Leur état de santé : les douleurs ressenties, leur état de fatigue ;
- Leurs plaies et leurs cicatrices : leur aspect, les infections, les saignements, les pertes vaginales ;
- Leurs activités de la vie courante : le travail ou l'école, la sexualité, l'activité physique, l'aide à la maison et la garde d'enfants, la conduite de voiture.

> *« Le jour de ma chirurgie, ma nourrice était présente pour m'aider à la maison et m'a dit qu'ils n'avaient pas "opéré mes jambes". J'ai donc dû me lever, même si, à l'époque, c'était déjà difficile d'être assise sur mon lit. Je me suis sentie en colère et humiliée, ce qui a ajouté à la douleur que j'avais déjà... Je ne pense pas que l'on doive rentrer à la maison, sauf si l'on a l'impression de pouvoir y faire face. Par exemple, me sentir mal et avoir de fortes douleurs, ainsi que le manque d'informations sur ça (l'endométriose), ça m'a fait peur. J'ai été envoyée à la maison dans le noir. Je me sentais seule et hors de portée, j'étais très déprimée. »*
>
> *Cox et al., 2003 (21)*

La forme d'information

Le format souhaité pour recevoir cette information est un support écrit en plus d'un échange oral lors d'une consultation notamment dans le cadre d'une chirurgie. Schématiser le diagnostic d'endométriose sur un papier que l'on garde permet de mieux comprendre. Les sources qui sont privilégiées sont les gynécologues et les associations de patientes (21).

4 - Dans la gestion chronique de la maladie

Les patientes atteintes d'endométriose sont inquiètes à l'idée que les douleurs pourraient revenir (NICE).

C'est une des conclusions de l'étude de Denny, conduite en entretiens semi-directifs sur 15 patientes du Royaume-Uni, par des praticiens indépendants. Cette étude présente des limites importantes de preuves, et une saturation non détaillée, donnant à sa conclusion un faible niveau de preuve (24).

> *« J'ai peur que ça revienne... Je sais qu'il y a de grandes chances que ça revienne à un moment donné et cela me fait vraiment peur. Je pourrais*

> *presque dire que je ne pense pas pouvoir revivre ça à nouveau. Je ne suis pas sûre de pouvoir y faire face une nouvelle fois. »*
>
> *Denny, 2004 (24)*

c Le comportement du praticien

1 - Ne pas banaliser les douleurs pelviennes

Les femmes souffrant de douleurs pelviennes et de dyspareunies souhaitent que les médecins qui les prennent en charge reconnaissent leurs troubles et ne les attribuent pas à des problèmes psychologiques (NICE).

C'est ce que concluent cinq études menées au Royaume-Uni, sur respectivement 61, 15, 30, 30 et 24 patientes, avec des limites mineures des preuves, mais une saturation non décrite. Cela confère à cette conclusion un niveau de preuve modérée (22, 24-26).

> *« La seule femme qui a déclaré avoir consulté son médecin a été informée que sa douleur « pouvait être un problème psychologique », et qu'elle était probablement « anxieuse » ».*
>
> *Denny, 2004 (24)*

Cette conclusion est partagée par Dancet *et al.*, dans leur revue de la littérature (2). Ces auteurs recommandent d'ailleurs d'améliorer ce point en respectant la valeur, les préférences et les besoins de la patiente. Quatre études analysées par Dancet *et al.* trouvaient que ce point posait problème en soins primaires (manque de respect et de prise au sérieux).

Les femmes déplorent le manque de connaissance des professionnels de santé concernant l'endométriose et l'attitude dédaigneuse de ces professionnels face à leurs symptômes menstruels qu'ils considèrent à tort comme normaux (NICE).

Cette situation est rapportée dans huit études menées sur 32, 22, 15, 30 et 24 patientes du Royaume-Uni, 61 et 30 patientes d'Australie, et six patientes du Canada, à l'aide de méthodologies diverses (quatre entretiens semi-directifs, deux entretiens libres, deux groupes de parole). Ces études ont présenté des limites majeures de preuves, donnant à cette conclusion un niveau de preuve modéré (8, 11, 15-17, 20, 22, 24).

Dans l'étude de Denny *et al.*, les femmes atteintes d'endométriose ont expérimenté une grande diversité d'attitudes et de comportements des professionnels de santé, ce qu'elles qualifient souvent de problématique. Par exemple, les femmes affirment que la qualité, l'intensité, la durée et l'impact de la douleur sont au cœur de leurs expériences. Cependant, dans les cas où les professionnels de santé manifestent un intérêt pour le niveau et la localisation des douleurs, ils ne posent pas de questions détaillées sur la nature de la douleur, c'est-à-dire sa qualité, son effet et sa durée (17, 24, 27).

Les patientes chez qui le diagnostic d'endométriose a été retardé rapportent que leur médecin généraliste a qualifié leurs douleurs de règles comme étant normales et leur a déclaré qu'elles étaient malchanceuses d'avoir des règles difficiles (NICE).

Ce point est retrouvé dans neuf études menées sur 61, 61 et 30 patientes d'Australie, six patientes du Canada, et 32, 22, 15, 30 et 30 patientes du Royaume-Uni, avec des méthodologies diverses (quatre entretiens semi-directifs, trois groupes de parole, deux entretiens approfondis). Ces études présentent des limites majeures de preuves, conférant à cette conclusion un niveau de preuve modéré (8, 11, 14-17, 20, 24, 26).

Ainsi, Denny *et al.* rapportent l'expérience négative des patientes avec le médecin généraliste dans 66 % des cas, ce qui a contribué au retard du diagnostic. Les symptômes n'étaient, d'après elles, pas pris au sérieux, parfois même identifiés comme psychologiques ou de la dépression. Elles regrettent le retard à les rediriger vers un praticien plus expérimenté. Elles expriment d'autant plus leur colère et leur récrimination que cette maladie entache leur fertilité (26).

Cela est à mettre en parallèle avec le ressenti des patientes sur un manque de connaissances des médecins généralistes et une part de désinformation :

- Mythe galvaudé du bénéfice de la maternité sur les douleurs pelviennes ;
- Trop jeune âge pour avoir de l'endométriose.

Il semble exister une difficulté à accepter l'origine gynécologique des troubles. Ce manque de formation ou de mise à jour des connaissances n'était pas ressenti comme un problème si le médecin généraliste écoutait, traitait les symptômes ou adressait les patientes à un praticien plus expérimenté.

L'attitude inadaptée du médecin généraliste face à des patientes présentant les signes d'endométriose était une cause majeure de mécontentement, notamment lorsqu'elle s'associait à une « normalisation » ou banalisation des symptômes.

> *« Une jeune femme qui pensait que ses symptômes pouvaient être de l'endométriose s'était vu constamment rétorquer qu'elle était trop jeune pour avoir la maladie. »*
>
> *« Pour être honnête, je ne pense pas qu'il s'y connaissait beaucoup, mais il était très bien et s'est renseigné sur le sujet. Je savais que la prochaine fois que je viendrais, il en saurait beaucoup plus. »*
>
> *Denny, 2009 (17)*

Ainsi, pour le NICE, le niveau de preuve est modéré pour dire que les symptômes de l'endométriose sont banalisés par des médecins qui ne connaissent pas cette pathologie (4).

2 - Le management de la patiente

Les professionnels de santé sont encouragés à adresser aux spécialistes, aussitôt que nécessaire, les patientes chez qui ils suspectent une endométriose. Faute de quoi, elles peuvent ressentir un manque de confiance ou l'impression de ne pas être crues (NICE).

Culley *et al.* recommandent en effet, dans leur étude sur 22 patientes du Royaume-Uni, avec entretiens semi-directifs, d'adresser facilement les patientes à des praticiens plus avertis. Dans cette étude, les auteurs n'ont pas analysé la relation entre l'interviewer et les interviewées. La preuve présente des limites majeures, et la saturation des thèmes n'est pas détaillée, donnant à cette conclusion un faible niveau de preuve (20).

Une étude australienne sur un groupe de parole de 61 patientes montre que le fait de ne pas adresser les patientes à un professionnel plus averti a été mal perçu par les patientes. Dans cette étude, la relation entre l'interviewer et les interviewées n'a pas été discutée, la saturation n'a pas été détaillée, et les preuves ont des limitations majeures. Cela confère à cette conclusion un faible niveau de preuve (15).

Sur la base d'un niveau de preuve faible, pour le NICE, référer rapidement une patiente à un spécialiste améliore le vécu de la patiente et de son partenaire (4).

Devant une symptomatologie évocatrice, la multiplication d'examens complémentaires aux résultats négatifs dans l'optique de trouver une explication autre que l'endométriose est mal ressentie par la patiente (NICE).

Cela est étayé par quatre études basées sur des méthodologies différentes (un entretien semi-directif, un groupe de parole, deux entretiens approfondis), sur 32 et 22 patientes du Royaume-Uni, et 61 et 30 patientes australiennes. Ces études présentent des limitations majeures de preuves, avec une saturation non précisée, conférant à cette conclusion un niveau de preuve faible (11, 15, 16, 20).

Face à un couple, il est important de prendre en compte les besoins des patientes, du conjoint et du couple. Les femmes et les couples sont souvent en difficulté dans leur quotidien et leur intimité, à cause des symptômes de la maladie et du manque de connaissances sur les effets secondaires des traitements.

Les femmes et les hommes ont naturellement des perceptions différentes de la maladie. Les conjoints ne comprennent pas complètement la situation de leur compagne et aimeraient avoir des informations sur la maladie et l'impact des traitements sur les émotions et les comportements des femmes (11, 15, 16, 19, 20).

> *« Je ne pense pas que quelqu'un d'autre comprenne vraiment, à moins d'y être confronté. Mon partenaire essaie d'être compréhensif, mais je ne pense pas qu'il comprenne vraiment. »*
>
> *« Je ne peux pas ressentir la douleur, je ne sais même pas à quoi ressemblent les sensations pendant les règles : parfois, elles sont particulièrement pesantes, parfois, c'est difficile, ou alors la douleur vient avant. Je ne sais pas à quoi cela ressemble. Je peux essayer de me mettre à sa place, mais je ne comprendrai jamais. » (Partenaire masculin)*
>
> *Culley et al., 2013 (19, 20)*

Cela est étayé par deux études basées sur des entretiens semi-directifs sur 22 couples du Royaume-Uni. Ces études présentent des limitations majeures de preuves, avec une saturation non précisée, conférant à cette conclusion un niveau de preuve faible (11, 15, 16, 19, 20).

Les professionnels de santé sont encouragés à sensibiliser les patientes à toutes les façons d'améliorer leur qualité de vie, sans se limiter aux thérapeutiques chirurgicales et médicamenteuses, en particulier par l'adaptation du style de vie et les thérapeutiques alternatives.

C'est la conclusion de sept études menées sur 61, 61, 30 et 20 patientes australiennes, 18 patientes néozélandaises, 30 patientes du Royaume-Uni et 13 patientes des États-Unis. Les preuves avancées comportent des limites majeures, ce qui confère à cette conclusion un niveau de preuve modéré (6, 7, 11, 14, 15, 23, 25)

Après avoir expérimenté les limites des traitements médicaux et chirurgicaux, de nombreuses femmes adoptent des changements importants de mode de vie, pour soulager et contrôler la douleur (5).

Dans l'étude de Huntington et Gilmour, la Fondation sur l'endométriose et le groupe de soutien ont été des sources d'informations clés qui ont permis d'ouvrir une gamme de modifications utiles au mode de vie. En effet, la plupart des femmes ont commenté l'insuffisance de l'information fournie par les professionnels de santé sur ce sujet. Augmenter le niveau d'exercice physique a également été jugé très utile par les patientes pour soulager la douleur et améliorer l'humeur. Des changements nutritionnels ont été adoptés par toutes, en mettant l'accent sur une alimentation saine, contenant une quantité importante de légumes et de fruits et éliminant les aliments à haute teneur en œstrogène. Les compléments alimentaires comme l'huile de lin et l'huile d'onagre ont également été préconisés par les patientes. Certaines femmes utilisent les herbes médicinales et de nombreuses femmes utilisent l'acupuncture (5).

> *« Je dois faire tous ces changements de mode de vie, c'est tout ce que je peux faire. C'est soit le suicide, soit je me lève et je me bats : faire des changements de mode de vie, prendre des médicaments pour aider si ça marche, demander de l'aide et admettre que je ne peux pas tout faire. »*
>
> *Huntington and Gilmour, 2005 (5)*

3 - Harmoniser l'information

Les patientes remarquent les variations d'opinions entre experts, ce qui est ressenti comme un obstacle et les pousse à maîtriser elles-mêmes l'information.

C'est une des conclusions de l'étude canadienne de Whelan *et al.*, sur six patientes d'un groupe de parole, comprenant des limites mineures de preuves, ce qui donne à cette conclusion un niveau de preuve modéré (8).

Une personne atteinte d'une maladie chronique, qui comprend sa maladie aussi bien d'un point de vue médical que ce qu'elle ressent de l'intérieur, peut mieux évaluer les demandes de ses médecins. Elle peut également les contester si nécessaire et faire valider ses évaluations et contestations, car elle peut se présenter comme étant bien informée, plutôt qu'une « hypochondriaque hystérique » (8).

E Discussion

La valeur de différentes recommandations exprimées dans cette revue de la littérature sur l'information reste limitée. En effet, l'ensemble de ces données a été recueilli dans des pays anglo-saxons. L'absence de travail qualitatif sur l'endométriose réalisé en France pose question sur la validité externe de ces travaux dans notre pays. D'autant plus qu'une grande part des sujets traités a une forte influence culturelle. Cependant, d'assez nombreux points de convergence parmi les études, réalisées dans différentes parties du globe, laissent à penser à une certaine universalité.

Dans ces études qualitatives, accéder aux demandes exprimées pas les femmes a été considéré comme un moyen d'améliorer leur bien-être. L'écoute bienveillante doit effectivement être recommandée, car elle est souvent insuffisante. Cependant, l'évaluation objective de l'amélioration de la qualité de vie induite par les modifications d'information et de comportement que nous proposons, doit faire l'objet d'une évaluation par des méthodologies mixtes.

L'inadéquation du système de soins pour permettre un diagnostic rapide de l'endométriose est un point insoupçonné mis en évidence par cette revue de la littérature. Dancet *et al.* (2) ont revu 12 études qualitatives afin de juger l'adéquation du système de soins pour prendre en charge l'endométriose. Ces auteurs ont comparé la prise en charge de l'endométriose à celle de la migraine. Ces deux pathologies présentent, en effet, des fréquences similaires (10 %) et un impact important sur la qualité de vie. Ces auteurs remarquent que les patientes atteintes d'endométriose étaient (2) :

- Moins satisfaites du traitement ;
- Moins référées au psychologue ;
- Diagnostiquées plus tardivement ;
- Quittaient les soins sans diagnostic plus souvent ;
- Plus fréquemment en perte de confiance avec l'équipe.

Le manque de connaissances de certains médecins de soins primaires en ce qui concerne l'endométriose doit être comblé. Les auteurs concluent également que des centres de soins spécialisés en endométriose sont nécessaires (2). Afin de garantir les connaissances des médecins de soins primaires, inclure une question spécifique sur l'endométriose au programme de l'Examen National Classant est une mesure à envisager.

Les différents points relevés dans cette analyse montrent que les patientes ont un manque de compréhension, qui conduit parfois à de la désinformation, la propagation de la douleur physique et la détresse émotionnelle. Elles veulent être écoutées et crues, que leurs réseaux d'aide connaissent et comprennent l'endométriose et ses symptômes et qu'ils partagent des informations sur la maladie.

Elles souhaitent également que les praticiens les aident à retrouver de l'espoir et un sentiment de contrôle, en les éduquant sur la maladie, les options thérapeutiques actuelles, et en identifiant les problèmes émotionnels.

Il est important de noter que l'éducation thérapeutique du patient, telle qu'elle est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est un outil permettant de répondre à tous les besoins des patientes, présentés dans cette étude. L'OMS a proposé, en novembre 1996, une définition de l'éducation thérapeutique du patient faisant consensus aujourd'hui. Elle la définit comme « aidant les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. De plus, elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge, dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie ».

L'objectif premier dans notre situation d'intérêt est d'apporter aux patientes, si elles le souhaitent, une meilleure compréhension de leur maladie pour les aider à mieux la gérer, ainsi que des traitements, et à gagner en autonomie. Dans ce cadre, elles peuvent être également accompagnées sur le plan psychosocial afin de vivre au mieux leur maladie et d'améliorer leur qualité de vie. Ceci en faisant intervenir des équipes soignantes pluridisciplinaires adaptées aux besoins de cette population, en collaboration avec des « patients experts » ou formés à l'éducation thérapeutique. D'autre part, un seul programme d'éducation thérapeutique autorisé en France est dédié à l'endométriose (Région Occitanie). Développer cette démarche peut donc possiblement être une opportunité pour les équipes françaises de répondre aux besoins et attentes des patientes.

Cependant, cela nécessite le développement de nouveaux programmes répartis sur tout le territoire français, et d'évaluer à terme leur impact sur la qualité de vie des patientes, dans le cadre d'études qualitatives ou mixtes françaises.

Une analyse bibliométrique d'Albano *et al.* retrace les articles de 1970 à 2014 sur ce sujet et met en évidence l'éducation thérapeutique, qui est devenue incontournable dans la stratégie thérapeutique pour les maladies chroniques. En effet, pour nombre d'entre elles, la recherche d'efficacité a laissé place à la recherche d'efficience des méthodes (28).

Les professionnels de santé devraient donc utiliser l'éducation thérapeutique pour l'endométriose, outil qui paraît incontournable pour les maladies chroniques, afin de répondre aux besoins d'autogestion et d'adaptation des patientes.

F Propositions de recommandation

- La diversité des sources d'informations peut convenir à certaines patientes atteintes d'endométriose, mais peut également générer de l'angoisse, rendant une recommandation difficile (niveau de preuve faible). C'est pourquoi une notice contenant les informations essentielles pour les patientes devrait être fournie lors d'une consultation.
- Les contacts avec d'autres femmes atteintes d'endométriose permettent non seulement d'avoir de l'information, mais aussi de lutter contre l'isolement, et favorisent l'autonomie. Ils doivent être recommandés (niveau de preuve modéré), avec une certaine mise en garde sur les sites d'échanges *on-line* sans modérateur.
- Face au sentiment de manque d'information transmise par le corps médical, et face aux informations de qualités diverses délivrées par les nouveaux modes de communication (blogs, forums, etc.), les professionnels de santé sont encouragés à diversifier l'information délivrée et

à investir les nouveaux systèmes d'information pour y apporter une modération légitime (niveau de preuve faible).

- L'impact possible de l'endométriose sur la qualité de vie, la fertilité et les relations de couple fait partie de l'information à délivrer par le professionnel de santé (niveau de preuve modéré). Cependant, ces informations doivent être dispensées avec tact, en adaptant la manière de les exprimer, en fonction de la culture et des choix de vie de chaque patiente (niveau de preuve faible).
- Les professionnels de santé sont encouragés à sensibiliser les patientes sur toutes les façons d'améliorer leur qualité de vie, sans se limiter aux thérapeutiques chirurgicales et médicamenteuses, en particulier par l'adaptation du style de vie et les thérapies complémentaires (niveau de preuve modéré).
- Les professionnels de santé devront particulièrement prendre soin de ne pas banaliser les douleurs pelviennes et leurs conséquences (niveau de preuve modéré).
- Face à toute douleur pelvienne invalidante, les professionnels de santé sont encouragés à éviter la multiplication des examens complémentaires, et à faire intervenir dans la prise en charge un professionnel averti (niveau de preuve faible).
- Il est également recommandé de fournir une information nécessaire aux conjoints et aux proches quant à l'effet de l'endométriose sur les relations sociales, notamment afin de contrer la marginalisation des hommes et d'améliorer leur compréhension sur la façon dont l'endométriose et les traitements peuvent affecter les relations (niveau de preuve faible).
- Au moment du choix du traitement, des informations sur les différentes possibilités, leurs bénéfices attendus, leurs risques et les thérapies complémentaires devraient être dispensées (niveau de preuve modéré).
- Avant la chirurgie, les femmes expriment le souhait d'avoir autant d'informations que possible, orales et écrites, sur le déroulement de la chirurgie, ses possibles complications, ses cicatrices et ses suites, notamment en termes de douleurs postopératoires et de temps de récupération, afin de prévoir une organisation adaptée (niveau de preuve modéré).
- Après la chirurgie, les femmes expriment le souhait d'avoir des informations sur la localisation et la gravité de l'endométriose, les adhérences, le traitement entrepris et la présence d'autres problèmes (niveau de preuve modéré).
- Lors du retour à la maison suite à une chirurgie, elles souhaitent être informées sur le temps de récupération, l'état de douleur, l'impact sur leurs activités quotidiennes (travail, garde d'enfants, loisirs, déplacements), la gestion de leurs plaies et la reprise de la sexualité (niveau de preuve modéré).
- Les pouvoirs publics pourraient familiariser tout médecin avec l'endométriose, en lui consacrant un item de l'ECN (niveau de preuve modéré).

Références

1. Culley L, Law C, Hudson N, Denny E, Mitchell H, Baumgarten M, *et al.* The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: a critical narrative review. Hum Reprod Update. 2013 Nov-Dec;19(6):625-39.

2. Dancet EA, Apers S, Kremer JA, Nelen WL, Sermeus W, D'Hooghe TM. The patient-centeredness of endometriosis care and targets for improvement: a systematic review. Gynecol Obstet Invest. 2014;78(2):69-80.

3. Young K, Fisher J, Kirkman M. Women's experiences of endometriosis: a systematic review and synthesis of qualitative research. J Fam Plann Reprod Health Care. 2015 Jul;41(3):225-34.

4. NICE. Endometriosis: diagnosis and management. Full guideline. Clinical guideline. Methods, evidence and recommendations. 2017.

5. Huntington A, Gilmour JA. A life shaped by pain: women and endometriosis. J Clin Nurs. 2005 Oct;14(9):1124-32.

6. Gilmour JA, Huntington A, Wilson HV. The impact of endometriosis on work and social participation. Int J Nurs Pract. 2008 Dec;14(6):443-8.

7. Seear K. The etiquette of endometriosis: stigmatisation, menstrual concealment and the diagnostic delay. Soc Sci Med. 2009 Oct;69(8):1220-7.

8. Whelan E. 'No one agrees except for those of us who have it': endometriosis patients as an epistemological community. Sociol Health Illn. 2007 Nov;29(7):957-82.

9. Shoebotham A, Coulson NS. Therapeutic Affordances of Online Support Group Use in Women With Endometriosis. J Med Internet Res. 2016 May 09;18(5):e109.

10. Whitney ML. Importance of lay organizations for coping with endometriosis. J Reprod Med. 1998 Mar;43(3 Suppl):331-4.

11. Markovic M, Manderson L, Warren N. Endurance and contest: women's narratives of endometriosis. Health (London). 2008 Jul;12(3):349-67.

12. Neal DM, McKenzie PJ. Putting the pieces together: endometriosis blogs, cognitive authority, and collaborative information behavior. J Med Libr Assoc. 2011 Apr;99(2):127-34.

13. Hirsch M, Aggarwal S, Barker C, Davis CJ, Duffy JMN. Googling endometriosis: a systematic review of information available on the Internet. Am J Obstet Gynecol. 2016 May;216(5):451-8 e1.

14. Cox H, Henderson L, Andersen N, Cagliarini G, Ski C. Focus group study of endometriosis: struggle, loss and the medical merry-go-round. Int J Nurs Pract. 2003 Feb;9(1):2-9.

15. Cox H, Henderson L, Wood R, Cagliarini G. Learning to take charge: women's experiences of living with endometriosis. Complement Ther Nurs Midwifery. 2003 May;9(2):62-8.

16. Ballard K, Lowton K, Wright J. What's the delay? A qualitative study of women's experiences of reaching a diagnosis of endometriosis. Fertil Steril. 2006 Nov;86(5):1296-301.

17. Denny E. I never know from one day to another how I will feel: pain and uncertainty in women with endometriosis. Qual Health Res. 2009 Jul;19(7):985-95.

18. Mellado BH, Falcone AC, Poli-Neto OB, Rosa ESJC, Nogueira AA, Candido-Dos-Reis FJ. Social isolation in women with endometriosis and chronic pelvic pain. Int J Gynaecol Obstet. May;133(2):199-201.

19. Hudson N, Culley L, Law C, Mitchell H, Denny E, Raine-Fenning N. 'We needed to change the mission statement of the marriage': biographical disruptions, appraisals and revisions among couples living with endometriosis. Sociol Health Illn. 2016 Jun;38(5):721-35.

20. Culley L. Endometriosis: improving the wellbeing of couples. Summary report and recommendations. http://wwwdmuacuk/documents/research-documents/health-and-life-sciences/reproduction-research/endopart/endopart-study-summary-report-and-recommendationspdf. 2013.

21. Cox H, Ski CF, Wood R, Sheahan M. Endometriosis, an unknown entity: the consumer's perspective. International Journal of Consumer Studies. 2003;27(3):200-9.

22. Jones G, Jenkinson C, Kennedy S. The impact of endometriosis upon quality of life: a qualitative analysis. J Psychosom Obstet Gynaecol. 2004 Jun;25(2):123-33.

23. Strzempko Butt F, Chesla C. Relational patterns of couples living with chronic pelvic pain from endometriosis. Qual Health Res. 2007 May;17(5):571-85.

24. Denny E. Women's experience of endometriosis. J Adv Nurs. 2004 Jun;46(6):641-8.

25. Denny E, Mann CH. Endometriosis-associated dyspareunia: the impact on women's lives. J Fam Plann Reprod Health Care. 2007 Jul;33(3):189-93.

26. Denny E, Mann CH. Endometriosis and the primary care consultation. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008 Jul;139(1):111-5.

27. Denny E. 'You are one of the unlucky ones': delay in the diagnosis of endometriosis. . Divers Health Social Care. 2004;1:39-44.

28. Albano MG, de Andrade V, Leocadie M, d'Ivernois JF. Évolution de la recherche internationale en éducation du patient : une analyse bibliométrique. Educ Ther Patient. 2016;8(1):10103.

8. Groupe épidémiologie-diagnostic

RPC CNGOF HAS 2017

I° Définition et histoire naturelle de l'endométriose

#1. Quelle est la définition de l'endométriose ?

Les définitions de l'endométriose et de l'adénomyose sont histologiques. La fréquence de l'endométriose ne peut être estimée en population générale. L'endométriose est une maladie hétérogène dont on distingue trois formes, souvent associées entre elles : l'endométriose péritonéale superficielle, l'endométriome ovarien et l'endométriose sous-péritonéale pelvienne profonde (EP). L'EP est fréquemment multifocale et touche principalement les structures suivantes : ligaments utéro-sacrés, utérus, cul-de-sac vaginal postérieur, vessie, uretères et tube digestif (rectum, jonction rectosigmoïdienne, appendice) (NP2)
L'endométriose n'est pas systématiquement pathologique et peut être observée chez des femmes indolores et fertiles (NP4).

Il est recommandé de prendre en charge l'endométriose lorsqu'elle a un retentissement fonctionnel (douleur, infertilité) ou lorsqu'elle entraîne une altération du fonctionnement d'un organe (AP).

#2. Comment expliquer la survenue de l'endométriose ?

Le rôle du reflux menstruel dans la physiopathologie de l'endométriose est majeur (NP3). Tous les facteurs favorisant le reflux menstruel augmentent le risque d'endométriose (ménarche précoce, cycles courts, hyperménorrhée, ménorragie, etc.) (NP2). L'inflammation et la synthèse d'hormones stéroïdiennes sont les mécanismes principaux favorisant l'implantation de l'endométriose et la croissance des lésions (NP2). Le rôle des perturbateurs endocriniens n'est pas démontré.
L'endométriose est une maladie multifactorielle, résultant de l'action combinée de facteurs génétiques et environnementaux, et de facteurs liés aux menstruations L'exposition aux règles (premières règles précoces, volume menstruel important, cycles courts) est associée à la présence d'endométriose (NP2). Le risque de développer une endométriose pour les apparentées au premier degré est cinq fois plus élevé que dans la population générale (NP2). L'identification des variants génétiques impliqués dans la maladie est en cours et n'a, pour l'instant, pas d'implication pour la pratique clinique, **en particulier, le dépistage des apparentées n'est pas recommandé.**

En l'absence de symptômes, il n'est pas recommandé de proposer un dépistage systématique dans des populations à risque augmenté, que ce soit sur des facteurs génétiques (endométriose chez une apparentée), ou sur des facteurs de risque menstruels (volume menstruel augmenté, cycles courts, premières règles précoces) (Grade C). Il n'existe pas de données permettant de donner des conseils en prévention primaire de la maladie (AP).

#3. Comment évolue l'endométriose ?

Les données de la littérature ne sont pas en faveur d'une progression de l'endométriose au fil du temps, que ce soit en termes de volume ou de nombre des lésions (NP3). La fécondation *in vitro* n'augmente pas l'intensité des douleurs liées à l'endométriose (NP2). Le risque d'occlusion digestive aiguë ou de perte fonctionnelle d'un rein chez les patientes déjà suivies pour endométriose

semble exceptionnel. Ces complications ont été révélatrices de la maladie dans la grande majorité des cas rapportés.
La surveillance systématique par imagerie des patientes traitées pour endométriose et asymptomatiques n'est pas recommandée (Grade C)

Il existe une association épidémiologique entre l'endométriose et certains sous-types rares de cancer de l'ovaire (carcinomes endométrioïdes et à cellules claires) (NP2). Le risque relatif est faible (estimé autour de 1,3) (NP2), et la filiation entre endométriose et cancer de l'ovaire n'est pas démontrée.
Au regard de la faible incidence des cancers de l'ovaire associés à l'endométriose, il n'est pas recommandé de proposer une stratégie de dépistage du cancer de l'ovaire chez les patientes souffrant d'une endométriose (Grade B).

II. Diagnostic clinique de l'endométriose

#4. Comment expliquer la douleur associée à l'endométriose ?

L'endométriose est associée à la survenue de symptômes douloureux pelviens sévères (NP1). L'endométriose profonde (EP) est la forme clinique de la maladie pour laquelle la relation avec les douleurs sévères est la mieux documentée (NP3). La manifestation des symptômes douloureux est variable d'une femme à l'autre. La douleur associée à l'endométriose peut être expliquée par la nociception, l'hyperalgésie et la sensibilisation centrale, associées à des degrés divers chez une même patiente (NP2). La survenue de symptômes douloureux n'est pas obligatoire au cours de la maladie (NP2), et la prévalence de l'endométriose asymptomatique n'est pas connue en population générale.
Dans l'état actuel de la littérature, il n'existe donc aucune donnée permettant de parler de dépistage ou d'organiser un dépistage de l'endométriose. Un dépistage n'est donc pas recommandé dans la population générale (AP).

#5. Quels sont les symptômes douloureux évocateurs d'endométriose ?

Les principaux symptômes évocateurs et localisateurs de l'endométriose sont les dysménorrhées sévères (8 ou plus/10, absentéisme, résistance aux antalgiques de niveau 1) (NP2), les dyspareunies profondes (évocatrices d'endométriose profonde postérieure, NP2), les douleurs à la défécation à recrudescence cataméniale (évocatrices d'endométriose profonde postérieure, NP2), et les signes fonctionnels urinaires à recrudescence cataméniale (NP2).

En cas de consultation pour douleurs pelviennes chroniques ou suspicion d'endométriose, il est recommandé d'évaluer la douleur (intensité, retentissement) et de rechercher les symptômes évocateurs et localisateurs de l'endométriose (Grade B).
Les symptômes douloureux comme la dysménorrhée sévère ou les dyspareunies profondes sont fréquents en population générale (NP3) et ne sont pas systématiquement reliés à l'endométriose (NP 3).

#6. Comment évaluer les symptômes douloureux d'une patiente souffrant d'endométriose ?

L'endométriose douloureuse ou infertile est associée à une altération de la qualité de vie (NP3). Dans le cadre de la prise en charge de l'endométriose symptomatique, **il est recommandé d'évaluer la qualité de vie (Grade C)**.
Deux questionnaires de qualité de vie spécifique, dédiés aux patientes endométriosiques, sont disponibles et validés en langue francaise (NP3) : l'*Endometriosis Health Profile-30* (EHP-30) et sa version courte l'EHP-5. Un questionnaire de qualité de vie générique, le questionnaire SF-36 (an-

nexe), est également validé dans l'endométriose (NP3). **Dans le cadre de l'évaluation de l'intensité de la douleur et de de l'évaluation de l'efficacité antalgique d'un traitement, il est recommandé d'utiliser l'échelle visuelle analogique (EVA) ou l'échelle numérique subjective (ENS) (Grade A).**
Le syndrome douloureux chronique des patientes atteintes d'endométriose peut être responsable d'un retentissement physique, psychique et social important (NP4). Par ailleurs, l'endométriose peut être à associer à des phénomènes de sensibilisation renforçant la douleur (NP2). **Il est recommandé de rechercher des symptômes évocateurs de sensibilisation (cf. texte long, chapitre diagnostic clinique) chez les patientes atteintes d'endométriose douloureuse (Grade B)**. En cas de syndrome douloureux complexe, **une évaluation et une prise en charge algologique conforme aux recommandations habituelles pour toute douleur chronique (HAS : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-01/douleur_chronique_recommandations.pdf) doivent être réalisées (Grade C, chapitre traitement médical**).

#7 Quels sont les signes évocateurs d'endométriose à l'examen clinique ?

Il n'existe pas de données sur l'examen clinique de première ligne pour le diagnostic d'endométriose profonde, puisque l'ensemble des études disponibles portent sur la réalisation des examens par des cliniciens expérimentés en endométriose (NP2).
En présence de symptômes évocateurs d'endométriose, un examen gynécologique orienté est recommandé, quand il est possible, incluant l'examen du cul-de-sac vaginal postérieur (Grade C).
La visualisation de lésions bleutées à l'examen au spéculum, la palpation de nodules au niveau des ligaments utéro-sacrés ou du cul-de-sac de Douglas, une douleur à la mise en tension des ligaments utéro-sacrés, un utérus rétroversé, ou des annexes fixées à l'examen sont associés à l'existence d'une endométriose (NP3). **En présence de ces signes, des explorations complémentaires sont recommandées (grade C).**

#8. Quand et comment rechercher une endométriose en première intention ?

Il existe une relation entre la présence de dysménorrhées intenses et l'endométriose (NP2). Les dysménorrhées sont le symptôme douloureux le plus précoce de l'endométriose profonde (NP4). L'association entre les dysménorrhées et l'endométriose ne semble spécifique d'aucun type particulier d'endométriose ni d'aucune localisation particulière (NP2). Cependant, la présence de dysménorrhées est extrêmement fréquente en population générale (NP2).
En cas de dysménorrhée isolée, sans autre symptôme douloureux ni souhait de grossesse immédiat, la recherche d'une endométriose n'est pas recommandée en cas d'efficacité de la contraception hormonale sur la dysménorrhée (AP). **Chez les patientes souffrant de douleurs pelviennes chroniques, il est recommandé de rechercher une endométriose profonde en cas de douleur à la défécation pendant les règles, de signes urinaires cycliques, de dyspareunie profonde intense, ou d'infertilité associée (Grade B)**.
L'utilisation de scores de prédiction basée sur l'interrogatoire standardisé des symptômes douloureux peut aider au diagnostic d'endométriose profonde associée (NP3).

Lors de l'examen gynécologique réalisé par un médecin référent pour l'endométriose, la mise en évidence de signes évocateurs à l'examen au spéculum ou à la palpation de l'aire rétro-cervicale (cf #7) permet le diagnostic de l'endométriose profonde (NP3).
Dans cette situation, l'échographie endovaginale est une technique performante pour affirmer ou infirmer le diagnostic d'endométriome, en présence d'un aspect typique (NP2). Le diagnostic

d'endométriome peut être réalisé par un échographiste non expert en endométriose (NP2). Le diagnostic d'endométriome doit être posé avec prudence après la ménopause pour ne pas méconnaître une tumeur maligne (NP2).
Les examens de première intention pour rechercher une endométriose sont l'examen clinique gynécologique et l'échographie pelvienne (Accord d'experts). Chez les patientes présentant un endométriome, la fréquence des lésions d'endométriose profonde associées est élevée. Dans cette situation, il est recommandé de rechercher une endométriose profonde par des examens de deuxième intention (Grade C).

III. Performances et critères de qualité des examens de deuxième intention : l'échographie transvaginale et l'IRM :

#9. Quand utiliser l'échographie ou l'IRM pour le diagnostic d'endométriose superficielle ?

L'IRM et l'échographie pelvienne ne permettent pas un diagnostic satisfaisant des lésions d'endométriose superficielle (NP2). **La réalisation de ces examens n'est pas recommandée dans le but d'éliminer une forme superficielle de la maladie (Grade B).**

#10. Quelles sont les performances de l'IRM pelvienne et de l'échographie pelvienne pour le diagnostic de l'endométriome ?

Pour les endométriomes, la sensibilité de l'échographie endovaginale avec Doppler pour le diagnostic des endométriomes est comprise entre 81 et 84 % (NP2). La spécificité de l'échographie endovaginale avec Doppler pour le diagnostic des endométriome est comprise entre 90 et 97 % (NP2). L'échographie endovaginale est une technique performante pour affirmer ou infirmer le diagnostic d'endométriome, en présence d'un aspect typique (NP2). Le diagnostic d'endométriome peut être réalisé par un échographiste non expert dans l'endométriose (NP2). Le diagnostic d'endométriome doit être posé avec prudence après la ménopause pour ne pas méconnaître une tumeur maligne (NP2). L'échographie pelvienne et l'IRM pelvienne ont des performances similaires pour le diagnostic d'endométriose ovarienne typique (NP2).
En cas de masse ovarienne indéterminée (non typique d'endométriome) en échographie, une nouvelle échographie par un expert (Grade A) ou la réalisation d'une IRM pelvienne (Grade B) sont recommandées (RPC tumeurs ovariennes bénignes CNGOF 2013).

#11. Quelles sont les performances de l'IRM pelvienne et de l'échographie pelvienne pour le diagnostic de l'endométriose profonde ?

L'échographie réalisée par un échographiste expérimenté dans l'endométriose est un examen plus sensible que l'examen clinique réalisé par un examinateur expérimenté en endométriose pour diagnostiquer les atteintes par l'endométriose des LUS, de la CRV et digestive (NP2). Les performances de l'échographie pelvienne dans le diagnostic de l'endométriose profonde postérieure extra-digestive montrent une sensibilité comprise entre 49 et 58 %, mais une excellente spécificité comprise entre 93 et 98 % (NP2) si elle est réalisée par un échographiste expérimenté. En présence d'une lésion sous-péritonéale profonde caractérisée en échographie, associée à des signes évocateurs (douleurs et/ou infertilité), il est possible de retenir le diagnostic d'endométriose profonde (NP2). L'absence de lésion visible à l'échographie n'élimine pas le diagnostic d'endométriose profonde (NP3).
Concernant l'atteinte endométriosique profonde, l'IRM pelvienne est plus sensible (Se = 0,95) et moins spécifique que l'échographie pelvienne. En cas d'absence de lésion d'endométriose profonde à l'échographie endovaginale, seule la réalisation d'une IRM pelvienne par un opérateur formé permet d'exclure le diagnostic d'endométriose pelvienne avec une performance proche de la chirurgie (sensibilité supérieure à 90 %) (NP 2).

Dans l'endométriose pelvienne profonde, l'échographie pelvienne de deuxième intention réalisée par un médecin échographiste référent, ou l'IRM pelvienne interprétée par un radiologue référent peuvent être proposées afin de confirmer le diagnostic (Grade B). Si l'échographie réalisée par un opérateur expérimenté est négative, une IRM réalisée par un radiologue formé peut être proposée (Accord professionnel). Si l'IRM pelvienne est discordante avec la clinique ou l'échographie, une seconde lecture de l'IRM par un radiologue référent peut être proposée (AP).

#12. Quelles sont les performances de l'IRM pelvienne et de l'échographie pelvienne pour le diagnostic de l'adénomyose ?

La sensibilité de l'échographie pour le diagnostic de l'adénomyose est comprise entre 72 et 84 % (NP2). La spécificité de l'échographie pour le diagnostic de l'adénomyose est comprise entre 81 et 85 % (NP2). L'IRM pelvienne est également une technique performante (NP2). L'échographie ou l'IRM pelvienne peuvent être proposées lorsque le diagnostic d'adénomyose est suspecté (Grade B).

#13. Quand utiliser l'échographie ou l'IRM pour le bilan de la maladie endométriosique ?

L'IRM pelvienne est plus sensible et moins spécifique que l'échographie endovaginale pour le diagnostic de l'atteinte des ligaments utéro-sacrés, du vagin et de la cloison recto-vaginale (NP2). L'IRM permet la détection de localisation spécifique comme l'atteinte des paramètres ou bien des localisations digestives extra-pelviennes (NP3). L'échographie pelvienne endovaginale réalisée par un opérateur expérimenté en endométriose est plus sensible que l'IRM pelvienne pour le diagnostic de l'endométriose du rectum et de la charnière rectosigmoïdienne (NP3). L'échographie permet la détection fiable des atteintes vésicales, des urétérohydronéphroses, de même que l'IRM (NP2). La réalisation d'une échographie pelvienne de référence est recommandée avant chirurgie de l'endométriose afin de prédire la nécessité d'éventuels gestes urinaires et ou digestifs, en l'absence d'autre imagerie disponible (Grade C).

L'échographie pelvienne et l'IRM apportent des informations différentes et complémentaires. La réalisation de ces deux examens est à discuter en fonction du type d'endométriose suspecté, de la stratégie thérapeutique envisagée et de l'information à donner à la patiente (Accord d'experts). En cas de chirurgie pour endométriose profonde, la réalisation d'une échographie pelvienne par un référent ou une IRM pelvienne est recommandée avant chirurgie d'exérèse de l'endométriose pelvienne profonde afin de prédire la nécessité d'éventuels gestes urinaires ou digestifs (Grade C).

#14. Par qui et comment réaliser l'échographie ou l'IRM ?

Les performances de l'échographie pelvienne dans le diagnostic de l'endométriose profonde augmentent avec l'expérience de l'opérateur (NP2). La courbe d'apprentissage pour le diagnostic de l'endométriose profonde est d'environ 40 cas d'endométriose (NP2). Les performances de l'échographie endovaginale sont meilleures lorsque l'échographiste est informé de l'existence d'une endométriose profonde et des données de l'examen gynécologique (NP3). Lors de la réalisation de l'échographie, la combinaison de la palpation abdominale couplée à l'échographie endovaginale permet d'augmenter la sensibilité diagnostique de l'échographie, notamment pour le diagnostic des oblitérations du cul-de-sac de Douglas par l'étude de la mobilité des organes pelviens (NP2).

L'échographie pelvienne réalisée pour rechercher une endométriose profonde doit être réalisée par un échographiste référent en endométriose (Grade B).

Concernant les critères de qualité de l'IRM pelvienne, la plupart des études se basent sur des séquences multiplanaires en T2 et T1 avec et sans saturation de graisse pour faire le diagnostic d'endométriose pelvienne (NP1)**. L'utilisation de ces séquences est donc recommandée pour le diagnostic d'endométriose (Grade B). L'injection de gadolinium est une option, notamment pour caractériser une masse annexielle complexe (AE). L'opacification du vagin et/ou du rectum est essentielle en l'absence de préparation digestive préalable. Elle n'est pas indispensable en cas de préparation digestive préalable, ce qui devrait être la pratique privilégiée (AE). Il est recommandé de faire une acquisition à vessie semi-pleine pour ne pas gêner l'interprétation (Accord d'experts)**.

Le compte rendu des examens (IRM ou échographie) doit décrire la taille des lésions ainsi que les localisations anatomiques de l'endométriose visibles sur l'examen (Grade B). En cas d'endométriose profonde diagnostiquée, des localisations digestives et urinaires associées doivent systématiquement être recherchées (Grade C).

L'utilisation d'une nomenclature précise pour la description des lésions doit être favorisée afin de standardiser les comptes rendus d'imagerie et simplifier les discussions interprofessionnelles.

IV. Performances et critères de qualité des examens de troisième intention

#15. Par quel examen diagnostiquer ou explorer une endométriose digestive ?

Concernant le diagnostic de l'atteinte de la musculeuse rectosigmoïdienne, l'écho-endoscopie rectale est plus performante que l'IRM pelvienne, tout comme pour l'évaluation de la distance à la marge anale (NP2). L'écho-endoscopie rectale est un examen performant pour le diagnostic de l'endométriose rectosigmoïdienne, avec une sensibilité comprise entre 87 et 100 % et une spécificité comprise entre 85 et 100 % (NP1). Le colo-scanner (colo-CT) est une technique performante pour le diagnostic d'endométriose pelvienne digestive du rectosigmoïde et iléocæcale (NP3). Compte tenu de son caractère irradiant et de l'absence de pertinence pour les autres localisations d'endométriose pelvienne, le colo-CT peut être utilisé en troisième intention pour rechercher des atteintes digestives droites.

Avant de réaliser une chirurgie d'exérèse pour une endométriose profonde avec suspicion d'atteinte digestive, il est recommandé de confirmer ou non la présence de cette atteinte en pré-opératoire afin d'apporter une information éclairée aux patientes et d'organiser, le cas échéant, une prise en charge multidisciplinaire (Accord d'experts).

Afin de confirmer l'atteinte digestive et de préciser ses caractéristiques (multi- ou unifocalité, diamètre lésionnel, profondeur d'infiltration, hauteur, circonférence, caractère sténosant), il est recommandé de réaliser un examen dédié pouvant être, en fonction des expertises à disposition et des localisations lésionnelle : échographie endovaginale, IRM pelvienne, écho-endoscopie rectale, ou colo-scanner (Accord d'experts). Lorsque les examens d'imagerie de deuxième intention (échographie endovaginale, IRM pelvienne) ne permettent pas de conclure sur l'envahissement du colon par l'endométriose profonde, les examens recommandés en deuxième intention sont l'écho-endoscopie rectale pour les localisations rectosigmoïdiennes, et le colo-scanner pour les localisations coliques plus en amont (Grade C).

La coloscopie n'est pas recommandée en première intention en cas de suspicion d'endométriose profonde postérieure (grade C). En revanche, celle-ci peut être utile pour éliminer un diagnostic différentiel (accord professionnel).

#16. Par quel examen diagnostiquer ou explorer une endométriose urinaire ?

L'échographie rénale, l'IRM avec coupes hautes sur les loges rénales permettent de dépister de façon fiable les dilatations pyélocalicielles (NP1). Une dilatation pyélocalicielle est présente dans 50 à 60 % des endométrioses urinaires (NP3). Une dilatation pyélocalicielle est présente dans 5 % des endométrioses profondes postérieures et jusqu'à 11 % lorsque les lésions sont > 3 cm (NP3). **La recherche d'une dilatation urétéropyélocalicielle est recommandée en cas de découverte d'une endométriose pelvienne profonde (Grade C)**. En cas de dilatation urétéropyélocalicielle en lien avec de l'endométriose, un avis spécialisé est recommandé pour l'étude du retentissement rénal (AP).

Aucune étude n'a comparé les performances de la cystoscopie à l'imagerie en cas d'endométriose antérieure. La cystoscopie permet le diagnostic visuel des lésions d'endométriose par la mise en évidence de lésions typiques de type nodulaire rouges ou bleuâtres dans la moitié des cas (NP4). **En cas de douleur pelvienne chronique associée à des symptômes urinaires du bas appareil et une suspicion d'endométriose, l'IRM ou l'échographie de référence sont utiles pour explorer une atteinte vésicale ou urétérale de l'endométriose (NP2), et sont recommandées en première intention (Grade C).** En cas d'endométriose vésicale diagnostiquée, et en fonction des données de l'IRM et de l'échographie, la réalisation de la cystoscopie peut être réalisée pour évaluer la distance entre les orifices urétéraux et les bordures du nodule afin de planifier l'approche chirurgicale la plus appropriée (proposition).

V. Bonne pratique de la cœlioscopie diagnostique en cas d'endométriose

#17. Quelles sont les indications à pratiquer une cœlioscopie diagnostique en cas de suspicion d'endométriose ?

Lorsque les éléments d'imagerie objectivent une endométriose sur des éléments caractéristiques et spécifiques (kyste et/ou lésions profondes), la réalisation d'une cœlioscopie uniquement dans le but de confirmer le diagnostic n'est pas recommandée (Grade B). L'IRM et l'échographie pelvienne ne permettent pas un diagnostic satisfaisant des lésions d'endométriose superficielle (NP2). **La cœlioscopie diagnostique peut être indiquée en cas de suspicion clinique d'endométriose, alors que les examens pré-opératoires n'en ont pas fait la preuve (Grade C).** L'indication de cette cœlioscopie diagnostique doit s'insérer dans une stratégie de prise en charge des douleurs ou de l'infertilité (cf. *infra* : chapitre « Traitement médical et prise en charge de l'infertilité »).

#18. Quels sont les résultats de la cœlioscopie diagnostique en cas d'endométriose suspectée ?

La cœlioscopie avec biopsie des lésions macroscopiques visibles est l'examen diagnostique de référence pour les études diagnostiques (NP1). **La réalisation des biopsies dirigées en cas de lésions typiques et atypiques lors d'une cœlioscopie diagnostique est recommandée pour confirmer le diagnostic d'endométriose (Grade B). À l'inverse, lorsque la cœlioscopie diagnostique ne met pas en évidence de lésions macroscopiques visibles et si celle-ci a comporté une exploration satisfaisante de la région abdomino-pelvienne (cf. *supra*), elle permet d'éliminer l'endométriose comme étiologie des symptômes et d'aider le clinicien dans sa prise en charge en cas de douleurs et/ou d'infertilité (AP).** La signification de la découverte de lésions d'endométriose microscopique n'est pas connue et n'entraîne donc aucune prise en charge particulière (NP3). **Les biopsies sur péritoine sain ne sont pas recommandées (Grade C).**

#19. Comment réaliser une cœlioscopie diagnostique pour suspicion clinique d'endométriose ?

Lors d'une cœlioscopie réalisée pour endométriose, la description exhaustive et précise de la cavité abdomino-pelvienne incluant les adhérences et les différents types de lésions avec leur description macroscopique ainsi que leur localisation, est recommandée dans le but de corréler les symptômes avec la pathologie et de guider la prise en charge thérapeutique (accord professionnel). L'utilisation des classifications lésionnelles (par exemple, rASRM et Enzian, en annexe) est encouragée pour décrire l'étendue de l'endométriose et faciliter les échanges interprofessionnels (Accord professionnel). Il est souhaitable de réaliser, dans le même temps opératoire, la phase diagnostique et la phase thérapeutique de l'endométriose, mais, dans certaines situations complexes et en fonction du niveau d'expérience de l'opérateur, il peut être préférable de renoncer à un traitement chirurgical qui pourrait être incomplet afin de compléter le bilan et d'envisager la prise en charge par un opérateur expérimenté (Proposition d'accord professionnel).

Le traitement chirurgical des lésions découvertes lors de cœlioscopies réalisées pour d'autres motifs n'est pas recommandé (AP).

#20. La fertilioscopie est-elle une alternative à la cœlioscopie diagnostique ?

La majorité des études ont évalué la fertiloscopie en cas d'infertilité inexpliquée. Dans cette situation, la fertiloscopie est faisable, avec un taux de succès supérieur à 90 % (NP3) et un taux de complications entre 0,9 et 3 % (NP3). L'utérus rétroversé est associé à une majoration du risque d'échec de la procédure (NP3). La sensibilité de la fertiloscopie pour le diagnostic d'endométriose est inférieure à celle de la cœlioscopie (NP3). L'endométriose est sous-évaluée par la fertiloscopie comparativement à la cœlioscopie (NP3). **La fertiloscopie n'est pas recommandée dans le but de faire le diagnostic de l'endométriose (Grade C)**.

VI. Modalités et contenu de l'information destinée à des patientes atteintes d'endométriose

#21. Quelles sont les sources d'informations utiles pour les patientes et leurs proches ?

La diversité des sources d'information peut convenir à certaines patientes atteintes d'endométriose, mais peut également générer de l'angoisse (NP4). La qualité de l'information disponible sur Internet est très variable et souvent médiocre (NP4) **La rédaction d'une notice d'information contenant les informations essentielles pour les patientes et leurs conjoints validée par les professionnels de santé est encouragée afin qu'elle soit fournie et explicitée dans des termes adaptés à la patiente lors de la consultation (Accord d'experts)**. Les contacts avec d'autres femmes atteintes d'endométriose, par l'intermédiaire d'associations reconnues ou bien par l'intermédiaire d'initiatives au sein des services de soins, pourraient être conseillés afin de permettre non seulement d'avoir de l'information, mais aussi de lutter contre l'isolement et de favoriser l'autonomie (NP3).

#22. Quelle est la nature de l'information à délivrer par le praticien aux patientes et sous quelle(s) forme(s) ?

Au moment du choix du traitement, il est recommandé d'informer les patientes sur les alternatives thérapeutiques, les bénéfices et les risques attendus de chacun des traitements, le risque de récidive, et de prendre en compte les attentes et les préférences de la patiente (Grade C).

Avant la chirurgie, des informations supplémentaires seront apportées sur son déroulement, son objectif, les inconvénients et les bénéfices escomptés, ses possibles complica-

tions, ses cicatrices, ses suites, ainsi que le déroulement de la convalescence (Grade C). Les praticiens sont également invités à dispenser une information éclairée sur la fertilité (AE).

9. Traitement médical de l'endométriose : prise en charge de la douleur et de l'évolution des lésions par traitement hormonal.

RPC CNGOF HAS 2017

Résumé

L'endométriose pelvienne est une pathologie chronique, dont l'axe thérapeutique premier, en l'absence de souhait de grossesse, est le plus souvent médical et repose principalement sur les traitements hormonaux [1], hormis pour les lésions pariétales, généralement post-césarienne, dont le traitement est plutôt chirurgical [2]. L'endométriose thoracique, cas particulier très rare diagnostiqué sur des pneumothorax et /ou hémoptysies cataméniales, relève également en priorité d'une prise en charge chirurgicale et ne sera pas abordée ici (cf. chapitre 20) [3-6].

Les traitements anti-gonadotropes et les progestatifs sont utilisés de longue date dans le traitement de l'endométriose. Il est essentiel de rappeler à ce stade que, les traitements hormonaux étudiés étant tous anti-gonadotropes ou anticonceptionnels, ils ne peuvent être prescrits que chez des patientes sans désir de grossesse immédiat. La discussion avec les patientes de l'impact potentiel sur la fertilité du report du projet de grossesse est particulièrement pertinente dans le contexte de l'endométriose, qui a un impact intrinsèque sur la fertilité.

Ce texte s'attache à évaluer l'efficacité antalgique de ces traitements chez les patientes opérées ou non, l'ampleur de l'effet antalgique, l'impact potentiel sur l'évolution des lésions et le potentiel de prévention des récidives postopératoires. Les traitements analogues de la GnRH (GnRHa), œstroprogestatifs et progestatifs, à l'exception du diénogest traité dans le chapitre « Nouveaux traitements », sont discutés. Les différentes voies d'administration (orale, vaginale, intra-utérine et transdermique ou injectable) sont évaluées.

L'impact sur la douleur et sur l'évolution a été évalué par type de traitement, en distinguant les situations pré-opératoires et postopératoires.

Recherche documentaire

Les bases de données ont été interrogées depuis la date des précédentes recommandations du CNGOF pour la prise en charge de l'endométriose parues en 2006 [11]. Depuis cette date, sont également parues les recommandations du SOGC en 2010 [12], de l'ESHRE en 2014 [13] et du NICE en 2017 [14].

Une recherche bibliographique a été réalisée à partir des bases de données suivantes : *Medline* (*Pubmed*), *The Cochrane Library*, ainsi que dans les recommandations de l'ESHRE (*European Society of Human Reproduction and Embryology*), du NICE (*National Institute for health and Care Excellence*), ACOG (*American College of Obstetricians and Gynecologists*), RCOG (*Royal College of Obstetricians and Gyneacologists*) et SOGC (Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada). Les différentes équations de recherche couplaient les mots clés suivants : « *endometriosis* », « *medical treatment* », « *pain* », « *recurrence* », « *evolution* », « *combined hormonal contraceptives* », « *contraceptive ring* », « *contraceptive patch* », « *GnRH agonists* », « *progestin* », « *desogetrel* », « *chlormadinone acetate* », « *cyproterone acetate* », « *nomegestrol acetate* », « *implanon* », « *levonorgestrel-releasing intrauterine system* », « *danazol* », « *bone*

mineral density », « *add-back therapy* ». Les articles publiés entre le 01.01.2006 et le 30.11.2016, en langue française ou anglaise, ont été analysés en tenant compte en priorité des méta-analyses, des revues de la littérature, des essais randomisés contrôlés et des études de cohorte ; cependant, en l'absence de telles données, des articles de niveaux de preuve scientifique inférieure ont été conservés. Les études antérieures à 2006 ont été reprises à partir des méta-analyses parues après 2006, si nécessaire. L'échelle de niveaux de preuve proposée par la HAS [15] a été utilisée pour classer les articles sélectionnés.

Différents marqueurs de douleur ont été évalués : dysménorrhées, douleurs pelviennes non cycliques, dyspareunie, et plus rarement dyschésie. L'échelle d'intensité retenue a été l'EVA en priorité. L'impact sur l'activité et la consommation d'antalgiques ont également été colligés. Il faut noter une importante hétérogénéité des critères disponibles en fonction des études.

Les données concernant la satisfaction sous traitement et la qualité de vie ont été colligées.

Les effets secondaires globalement superposables aux effets décrits dans les études hors endométriose ont été brièvement décrits dans chaque chapitre afin de permettre une hiérarchisation des propositions de traitement médical. Il n'a pas été retrouvé d'étude évaluant les effets secondaires des traitements chez des femmes endométriosiques *versus* non endométriosiques.

Les marqueurs d'évolution ont comporté les données de l'examen clinique, l'échographie, l'IRM et éventuellement les données chirurgicales. Ici encore, il faut noter une importante hétérogénéité des critères disponibles en fonction des études

Le type d'endométriose en termes de localisation et de sévérité est également inconstamment disponible et très hétérogène.

Globalement, les données sur le traitement médical postopératoire sont plus importantes et plus détaillées que chez les patientes non opérées.

I Prise en charge médicale de l'endométriose des patientes non opérées

A. Impact du traitement sur la douleur chez les femmes non opérées.

Chez les patientes non opérées, les données publiées concernent l'évolution des douleurs (dysménorrhée, dyspareunies, douleurs pelviennes non cycliques et parfois dyschésies) évaluées par une EVA (Échelle visuelle analogique) ou un score composite VRS (*Visual Rating Scale*) incluant au minimum le retentissement sur la vie quotidienne et la consommation d'antalgiques. La satisfaction globale vis-à-vis du traitement est parfois étudiée. La qualité de vie est évaluée dans quelques études en utilisant le score SF-36.

Dans la majorité de ces études, l'effet du traitement médical est évalué sans tenir compte de l'induction ou non d'une aménorrhée ; la notion d'aménorrhée n'est pas décrite spécifiquement, sauf dans trois études [16-18].

Les différents traitements évalués sont :

- Différentes combinaisons œstroprogestatives (COP) par voie orale (COC), vaginale, ou transdermique ;
- Les progestatifs, parmi lesquels seuls la contraception par désogestrel et l'acétate de noréthistérone (NETA) par voie orale, le danazol par voie vaginale, et les systèmes intra-utérins au lévonorgestrel 52 mg (SIU-LNG 52 mg) ont été évalués ;
- Les analogues de la Gonadotropin Releasing Hormone (GnRHa) par voie injectable.

Vingt et un essais cliniques, trois revues de la littérature, deux méta-analyses et une étude rétrospective ont été analysées. Deux études ont évalué l'intérêt d'un second type de traitement médical en cas d'échec d'un premier traitement médical : danazol en cas d'échec du SIU au LNG 52 mg [19] et désogestrel après échec du NETA [20].

Une étude a étudié l'impact de la durée du traitement par GnRHa (3 ou 6 mois) [21].

Trois essais étudient l'évolution de la douleur 6 à 12 mois après l'arrêt des traitements par GnRHa, COC ou DMPA (Acétate de médoxyprogestérone) [17, 18, 22].

Une étude a étudié le délai avant récidive après arrêt du traitement [17].

a. *Contraception œstroprogestative*

La revue de la littérature depuis 2006 n'a pas permis d'identifier des essais comparant différentes combinaisons œstroprogestatives (COC), ni différentes voies d'administration, ni différentes doses entres elles. Il est à noter qu'aucune contraception œstroprogestative n'a l'AMM dans le traitement de l'endométriose et que la prise continue est hors AMM, à l'exception d'une spécialité récemment commercialisée.

Comparaison contraception œstroprogestative *versus* placebo :

Un essai randomisé multicentrique en double aveugle de niveau de preuve 1 [40] a comparé une contraception œstroprogestative par éthinyl-estradiol 35ug / noréthistérone 1 mg en prise cyclique, au placebo pendant 3 mois chez 100 patientes ayant une endométriose symptomatique ou des endométriomes. Dans cette étude, le critère de jugement principal était l'évolution de la dysménorrhée à 3 mois évaluée avec une EVA et un score composite VRS (combinant le retentissement de la douleur sur les activités quotidiennes sur une échelle de 3 et la consommation d'antalgiques sur une échelle de 3). Un des critères de jugement secondaire était l'évolution des douleurs pelviennes non cycliques. Dans cette étude, la dysménorrhée était diminuée de façon plus importante sous COC que sous placebo, avec une diminution du score composite VRS de 2 points *versus* 0,7 point sur une échelle de 6, et une diminution de l'EVA de 9 points *versus* 3,1 points sur 10. Il n'existait pas de différence entre le placebo et la COC en ce

qui concerne l'effet sur les douleurs pelviennes non cycliques. Il n'a pas été mis en évidence de différences en termes d'arrêt des traitements entre les deux groupes (sept patientes dans chaque groupe).

Comparaison contraception œstroprogestative *versus* pas de traitement :

Un essai contrôlé non randomisé de niveau de preuve 3 [16] a étudié l'effet de l'utilisation d'un anneau vaginal œstroprogestatif en prise cyclique pendant 12 mois chez 83 patientes ayant une endométriose avec un nodule recto-vaginal infiltrant le rectum, avec moins de 60 % de sténose, associée à des douleurs et des symptômes gastro-intestinaux et refusant la prise en charge chirurgicale. Le critère de jugement principal était la satisfaction globale des patientes vis-à-vis du traitement à 12 mois. Un des critères secondaires était l'évolution de la douleur en EVA et des symptômes digestifs. Cette étude a retrouvé une satisfaction globale de 36 % avec l'anneau vaginal œstroprogestatif. Avec ce traitement, la dysménorrhée diminuait de 3 points d'EVA, les douleurs pelviennes diminuaient de 2,1 points, la dyspareunie de 2,6 points et les dyschésies de 1,2 point. Il a été constaté 21 % d'arrêt des traitements sous anneau, en partie en lien avec des effets secondaires à type de *spotting* et de prise de poids.

Un essai multicentrique prospectif non contrôlé de niveau de preuve 3 [41] a analysé l'effet de l'éthynil-estradiol 20 µg / drospirénone 3 mg en prise cyclique pendant 6 mois chez 49 patientes ayant une dysménorrhée modérée à sévère associée à un endométriome unilatéral. Le critère de jugement principal était l'évolution de la dysménorrhée à 6 mois. Cette étude a mis en évidence une diminution de 6 points de l'EVA.

Une étude rétrospective de niveau de preuve 4 [42] a analysé l'effet de la prise continue ou cyclique de drospirénone 3 mg /éthynil-estradiol 20 µg chez 93 patientes ayant une endométriose symptomatique sans distinguer les situations pré- ou postopératoire. Un des critères de jugement principaux était l'évolution de l'EVA après 6 mois de traitement. Les critères de jugement secondaires sont la satisfaction globale vis-à-vis du traitement et l'évolution du bien-être émotionnel et physique. Dans cette étude, une diminution significative de la dysménorrhée (perte de 2 points d'EVA sur 10) et des dyspareunies (perte de 1,3 point d'EVA sur 10) a été observée. 79,5 % des patientes étaient satisfaites ou très satisfaites du traitement, et le bien-être était amélioré dans 47,5 % des cas. 4,3 % des patientes désiraient arrêter le traitement à la fin de l'étude.

Comparaison contraception œstroprogestative en prise continue *versus* cyclique :

Une étude rétrospective de niveau de preuve 4 [42] a analysé l'effet de la prise continue ou cyclique de drospirénone 3 mg / éthinyl-estradiol 20 µg chez 93 patientes ayant une endométriose symptomatique sans distinguer les situations pré- ou postopératoires. Un des critères de jugement principaux était l'évolution de l'EVA après 6 mois de traitement. Aucune différence n'a été observée entre le groupe cyclique et le groupe continu en ce qui concerne l'effet sur la douleur, mais les données détaillées sur l'amplitude de l'effet ne sont pas fournies. 4,3 % des patientes désiraient arrêter le traitement à la fin de l'étude.

Comparaison contraception œstroprogestative *versus* GnRHa :

Une revue de la littérature de la *Cochrane* [26] n'a retrouvé qu'un essai randomisé de niveau de preuve 2 [18] comparant l'efficacité de la goséréline 3,6 mg tous les 28 jours à une COC d'éthynil-estradiol 20 µg / désogestrel 150 µg en prise cyclique chez 57 patientes ayant une endométriose douloureuse. Le critère de jugement principal était l'évolution de la douleur après 6 mois de traitement et sa récurrence à 6 mois de l'arrêt du traitement. La dysménorrhée disparaissait sous GnRHa étant donné l'aménorrhée. Après 6 mois de traitement par une COC, elles diminuaient de

4,3 points d'EVA. Concernant les dyspareunies, les GnRHa sont supérieurs à la COC, avec une différence moyenne entre les deux groupes de 2,1 points d'EVA (-4,3 *versus* -2,2 points). Il n'existe pas de différences entre les groupes en ce qui concerne la diminution des douleurs pelviennes non cycliques, avec une baisse de -2,3 et -2,2 points d'EVA à 6 mois de traitement. Six mois après l'arrêt du traitement, il existe un réascension de l'EVA, qui atteint des niveaux non significativement différents entre les groupes, comparable au niveau préthérapeutique (en moyenne 0,6 point d'EVA plus bas que le niveau de base). Une diminution significative mais modeste persiste uniquement dans le groupe GnRHa pour les dyspareunies (-1,2 point d'EVA par rapport au niveau de base). Une sortie d'étude pour des céphalées intenses a été observée dans le groupe COC.

Comparaison contraception œstroprogestative *versus* progestatifs :

Un essai prospectif non randomisé de niveau de preuve 2 ou 3 [43] a comparé un traitement par la contraception par désogestrel seul en continu ou par désogestrel associé à de l'éthynil-estradiol en prise cyclique pendant 6 mois. Cette étude portait sur 144 patientes ayant une endométriose recto-vaginale douloureuse. Le critère de jugement principal était la satisfaction globale des patientes vis-à-vis de leur traitement. Les critères de jugement secondaires sont l'évolution de l'EVA des douleurs liées à l'endométriose et de la qualité de vie à 6 mois. La satisfaction était meilleure sous contraception par désogestrel seul en continu, avec 61 % des patientes satisfaites ou très satisfaites contre 37 % sous traitement combiné cyclique. L'efficacité sur les douleurs (valeurs d'EVA extrapolées de figures donc imprécises) était comparable, avec une diminution des douleurs pelviennes chroniques d'environ 1,5 point d'EVA sur 10 sous traitement combiné et de 2 points sous contraception par désogestrel seul. La diminution des dyspareunies était environ de 2 et 1,5 point respectivement. Les dyschésies diminuaient d'environ 1 point d'EVA dans les deux groupes. Par ailleurs, le traitement combiné permet une diminution de la dysménorrhée de 3,5 points environ. En ce qui concerne l'amélioration de la qualité de vie, pour le PCS (*Physical Composite Summary*) du score de qualité de vie SF36, celle-ci était plus importante sous contraception par désogestrel seule (+5 points sur 60 *versus* +2 points sous traitement COC cyclique). Cela était également le cas pour le MCS (*Mental Composite Summary*) avec +2 points sous contraception par désogestrel *versus* 0 sous COC cyclique. 24 % des patientes sous COC et 11 % des patientes sous contraception par désogestrel ont abandonné le traitement pendant l'étude.

Un essai contrôlé non randomisé de niveau de preuve 3 [16] a étudié l'effet de la prise de contraception par désogestrel continu comparé à l'utilisation d'un anneau vaginal œstroprogestatif en prise cyclique chez 143 patientes ayant une endométriose avec un nodule recto-vaginal infiltrant le rectum, avec moins de 60 % de sténose, associée à des douleurs et des symptômes gastro-intestinaux et refusant la prise en charge chirurgicale. Le critère de jugement principal était la satisfaction globale des patientes vis-à-vis du traitement à 12 mois. Les critères secondaires sont l'évolution de la douleur, des symptômes digestifs. Cette étude a retrouvé une satisfaction plus grande sous contraception par désogestrel, avec 61 % des patientes satisfaites *versus* 36 % avec l'anneau vaginal œstroprogestatif. La dysménorrhée disparaissait totalement sous contraception par désogestrel (- 6,7 d'EVA) du fait de l'aménorrhée, tandis qu'il existait une diminution de -3 points d'EVA avec l'anneau. Les douleurs pelviennes diminuaient davantage sous contraception par désogestrel, avec une diminution de -2,8 points d'EVA *versus* -2,1 points avec l'anneau. C'est également le cas pour les dyspareunies (-2,9 points *versus* -2,6) et pour les dyschésies (-3,2 points *versus* -1,2). Il a été constaté 16,7 % d'arrêts de traitement sous contraception par désogestrel et 21 % avec l'anneau, en partie dus à des effets secondaires à type de *spotting* et prise de poids.

AU TOTAL :

Depuis 2006, les données de la littérature, concernant la prise en charge de la douleur de l'endométriose non opérée par contraception œstroprogestative, permettent de conclure que :

- *La contraception œstroprogestative permet de diminuer les douleurs liées à l'endométriose non opérée (NP1/2) ;*
- *En pratique clinique, l'aménorrhée fait disparaître/diminuer la dysménorrhée. Néanmoins, il n'existe pas de preuve solide d'une supériorité du schéma continu ou cyclique de la contraception œstroprogestative dans la prise en charge des douleurs liées à l'endométriose non opérée (NP 4) ;*
- *Il n'existe pas de preuve d'une hiérarchie d'efficacité entre contraception œstroprogestative cyclique, GnRHa et traitements progestatifs microdosés continus dans la prise en charge des douleurs liées à l'endométriose non opérée (NP2/3) ;*
- *Il n'existe pas de données comparant la contraception œstroprogestative aux traitements macroprogestatifs, continus ou discontinus, ou aux SIU au LNG 52 mg ;*
- *Il n'existe pas d'étude comparant les différentes générations de COC chez les femmes non opérées.*

b *Progestatifs :*

Les molécules progestatives commercialisées en France ayant l'AMM pour le traitement de l'endométriose sont (Tableau 1) :

- Acétate de chlormadinone (Lutéran) 5 mg : deux comprimés par jour en traitement continu (à noter que le dosage à 10 mg/cp n'est pas remboursé depuis 2012) ;
- Acétate de médroxyprogestérone (Dépo-Prodasone) 250 mg/5 ml : 250 mg par mois (le dosage à 500 mg n'a pas l'AMM) ;
- Dydrogestérone (Duphaston) 10 mg : trois comprimés par jour, en traitement continu ou discontinu (du 5e au 25e jour du cycle) ;
- Médrogestone (Colprone) 5 mg : 1 à 3 comprimés par jour du 5e au 25e jour ou traitement continu ;
- Diénogest (Visanne) traité dans le chapitre « Nouveaux traitements ».

Aucune étude n'a été publiée sur ces molécules, hormis la dydrogestérone, depuis 2006. Sont également utilisés en France l'acétate de cyprotérone, l'acétate de nomégestrol. La littérature ne rapporte pas d'étude dans cette indication depuis 2006.

Les microprogestatifs lévonorgestrel et désogestrel ont une AMM limitée à la contraception en France; le SIU au lévonorgestrel a une AMM étendue aux ménorragies.

Dydrogestérone :

Il n'a pas été identifié d'étude comparant les doses de dydrogestérone, ou la dydrogestérone à un autre traitement hormonal.

La méta-analyse de Brown 2012 (NP2) [44] reprenant l'étude d'Overton 1994 (NP2) [45] ne montre pas de différences d'efficacité de la dydrogestérone 40 ou 60 mg/j, 12 jours par mois *versus* placebo, chez 62 femmes infertiles non opérées présentant une endométriose peu sévère. Toutefois, les données sur la douleur sont potentiellement biaisées, car seulement 12 femmes sur 62 randomisées étaient douloureuses initialement. 8 % des patientes ont abandonné le traitement à cause d'effets secondaires sans détails disponibles dans chaque groupe.

L'étude ouverte prospective multicentrique de Trivedi 2007 [46] (NP4) menée en Inde a évalué un traitement par Dydrogestérone 10 ou 20 mg/j en fonction de la sévérité des symptômes, sans randomisation ni comparaison des effets en fonction de la dose, chez 98 femmes présentant une endométriose diagnostiquée par laparotomie. Le score de douleur a été évalué sur une échelle de 0 à 3, la satisfaction globale de la patiente (méthodologie non précisée) et du médecin, l'abondance et la durée du saignement menstruel ont été colligés. À 6 mois de traitement, le score de douleurs pelviennes avait diminué de 1,24+1,01 à 0,87+0,86, la dysménorrhée de 1,48+1,01 à 0,20+0,53, la dyspareunie de 0,61+0,96 à 0,09+0,29. La satisfaction globale des patientes était bonne à très bonne dans 74 % des cas, la satisfaction du médecin dans 70 % des cas.

L'abondance des saignements était réduite de 11 %, et la durée réduite de 10 %.

Contraception par désogestrel :

Il n'a pas été publié d'essai comparant la contraception par désogestrel au placebo depuis 2006.

Un essai prospectif non randomisé (NP 2/3) [16] a comparé la contraception par désogestrel en continu et l'anneau Nuvaring 3 semaines sur 4 chez 143 patientes, avec endométriose profonde et atteinte rectale non réséquée. Le critère de jugement principal était la satisfaction des patientes, évaluée sur l'échelle de Lickert à cinq niveaux. Les critères secondaires étaient le score de douleur (dysménorrhée, douleurs pelviennes non cycliques et dyschésies), les symptômes gastro-intestinaux et l'utilisation d'antalgiques. L'analyse des résultats a été faite en intention de traiter en ce qui concerne la satisfaction, mais par en ce qui concerne les douleurs. Cette étude a montré une efficacité sur les symptômes douloureux en cas de nodule recto-vaginal avec sténose digestive inférieure à 60 %. Les scores de douleurs initiaux, de 5,1 à 6,7 en moyenne, étaient significativement réduits sous traitement à 12 mois, 1,9 à 4,1 en moyenne, pour les trois composantes de douleur évaluées. L'effet était significativement plus important dans le groupe contraception par désogestrel que dans le groupe anneau vaginal discontinu. L'aménorrhée présente sous contraception par désogestrel permettait une disparition de la dysménorrhée. Une différence significative entre les scores de douleurs à 6 mois (valeurs extrêmes 2,2 à 5,1) et à 12 mois suggérait une amélioration des symptômes sur la période de traitement. Les symptômes gastro-intestinaux (valeurs extrêmes initiales 4,8 à 8,2) étaient significativement améliorés dans les deux groupes (valeurs extrêmes sous traitement à 12 mois 2,2 à 5,2), à l'exception de la diarrhée pendant les règles. Pour ces symptômes, l'effet maximal semble atteint dès le 6e mois, sans amélioration supplémentaire de l'effet entre 6 et 12 mois de traitement. La satisfaction globale des patientes était meilleure sous contraception par désogestrel (51 %) que sous anneau vaginal discontinu (31 %). Le taux d'arrêt des traitements était de 16 % sous contraception par désogestrel et 21 % sous anneau, en partie en lien avec des effets secondaires à type de *spotting* et de prise de poids.

DMPA :

Il n'a pas été publié de données comparant le DMPA au placebo depuis 2006. Pour mémoire, la méta-analyse de Brown (NP2) [44], portant sur une seule étude contrôlée randomisée [47] à la méthode de randomisation non claire, montrait l'efficacité du DMPA par rapport au placebo pour diminuer les symptômes douloureux.

La méta-analyse de Brown en 2012 (NP2) [44] incluait également un essai contrôlé et randomisé sur 80 patientes [48], comparant DMPA *versus* COC + danazol 50mg/j 21 jours sur 28 pendant 12 mois, et a montré l'efficacité importante des traitements sur la dysménorrhée (EVA diminuant de 7 à 0) les dyspareunies (EVA de 4 à 0) et douleurs pelviennes chroniques (EVA de 4 à 0) dans

les deux groupes. 10 % des patientes sous DMPA et 12,5 % des patientes sous COC et danazol ont arrêté le traitement à cause d'effets secondaires.

Cette méta-analyse (NP1/2) [44] incluait également une étude randomisée contrôlée multicentrique [22] sur 274 patientes, comparant le DMPA et l'acétate de leuprolide administré 6 mois, avec un suivi de 12 mois après arrêt du traitement. Il n'a pas été montré de différences d'efficacité entre les deux groupes. Le score de Biberoglu et Behrman a été utilisé pour évaluer la douleur (score 0 à 3 sur cinq items). Le questionnaire *Endometriosis Health Profile-30* (EHP-30) et la tenue d'un cahier relevant absentéisme professionnel et travail domestique non productif ont été utilisés comme méthode d'évaluation. Une amélioration significative de la douleur dans les deux groupes avec effet rémanent à l'arrêt a été montrée : 80 à 90 % de femmes améliorées pour chaque item du score B et B à 6 mois de traitement, persistance chez 70 à 80 % des femmes pour la dyspareunie et les douleurs pelviennes chroniques à 12 mois de l'arrêt, et 60 % des femmes pour la dysménorrhée. Une réduction très marquée de la baisse de productivité professionnelle (absentéisme et inefficacité au travail : 35 à 39 heures par mois pré-traitement *vs* 15 à 44 heures par mois en fin de traitement et 10 à 20 heures par mois 12 mois après l'arrêt) a été déclarée. Un effet comparable a été rapporté pour l'inefficacité à domicile, avec, dans les deux cas, une poursuite de l'amélioration 12 mois après arrêt du traitement. Le score EHP-30 a montré une baisse de la douleur de 50 à 20 en fin de traitement dans les deux groupes. Bien-être, rapports sexuels, estime de soi étaient améliorés dans le même ordre de proportion. Un maintien de l'effet à 12 mois de la fin du traitement a été observé. Les taux de sorties d'étude étaient importants dans cette étude (35,3 % dans le groupe DMPA-SC et 26,1 % dans le groupe acétate de leuprolide, dont 6,6 et 6,5 % respectivement en raison d'effets secondaires : acné, œdème, *spotting* plus fréquents sous DMPA et bouffées de chaleur plus fréquentes sous GnRHa.

Implant à l'étonorgestrel :

Il n'a pas été publié d'étude comparant l'implant au placebo ou les doses.

Un essai randomisé et contrôlé sans aveugle (NP2) [49] a comparé l'implant à l'étonorgestrel au DMPA chez 41 patientes ayant une endométriose stade I à IV prouvée histologiquement. Il n'a pas été mis en évidence de différences entre les deux bras de traitement avec un contrôle significatif des douleurs (EVA initiale 6,5, EVA à 6 mois et 12 mois 3,5 en moyenne). Les effets indésirables (essentiellement acné, *spotting*, variation pondérale ou mastodynie sous DMPA ou implant et syndrome dépressif sous DMPA) ont concerné 5 à 30 % des patientes, avec un taux de sorties d'étude comparable dans les deux groupes de 5/21 et 8/20. Le taux de satisfaction global était bon à très bon dans 57 % des cas dans les deux groupes. Le taux de patientes très insatisfaites était de 9 % dans le groupe implanon et 32 % dans le groupe DMPA.

SIU au LNG 52 mg:

L'essai prospectif non randomisé de Fedele 2001 (NP4) [50] a évalué la douleur sous SIU au LNG 52 mg chez 11 patientes présentant une endométriose de la cloison recto-vaginale. Avant traitement, 100 % des patientes présentaient des douleurs sévères ou modérées évaluées par EVA (scores non détaillés). À 12 mois, 100 % des patientes déclaraient l'absence de douleur pour la dysménorrhée et les douleurs pelviennes non cycliques, cinq sur 11 déclaraient une absence de dyspareunies et six sur 11 des dyspareunies faibles.

Outre la méta-analyse de Brown 2010 (NP1) [23] déjà citée ne mettant pas en évidence de différences d'efficacité entre GnRHa et SIU au LNG 52 mg, l'étude prospective randomisée ouverte d'Alves Ferreira 2010 (NP 3) [27] a évalué, chez 44 patientes, l'effet sur les douleurs du SIU au LNG 52 mg comparé à l'acétate de leuprolide pendant 12 mois. Une baisse des scores de

douleur comparable a été observée dans les deux groupes (7,3 +/- 1,5 avant traitement et 1,2 +/- 1,75 à 12 mois pour le SIU).

Dans la population générale, l'étude de Broome *et al.* (NP2) retrouve un développement folliculaire comparable sous pilule progestative microdosée (lévonorgestrel) et en l'absence de contraception [51]. Par comparaison avec une absence de contraception ou une contraception non hormonale, plusieurs études ont démontré une augmentation de l'incidence des images liquidiennes de plus de 25 mm sous microprogestatifs, que ce soit sous la forme de DIU [52, 53], ou sous la forme d'implant [54].

Danazol :

Une étude pilote a évalué le danazol administré par voie vaginale 100 mg/j chez 15 femmes traitées par SIU au LNG 52mg et dont la douleur n'était pas contrôlée (NP 4) [19], avec des scores d'EVA moyens à 6,3 +/- 3,1 pour la dysménorrhée, 5,3 +/- 1,2 pour les douleurs pelviennes chroniques, 6,2 +/- 3,0 pour la dyspareunie profonde et 3,5 +/- 3,0 pour la dyschésie. Le traitement a été administré pendant 6 mois, les scores étaient significativement améliorés dès 3 mois (4,2 +/- 2,7 ; 3,0 +/- 1,2 ; 4,9 +/- 3,3 ; 2,5 +/- 2,1 respectivement) et une amélioration significative se poursuivait à 6 mois (2,2 +/- 2 ;2 ; 1,9 +/- 1,6 ; 3,3 +/- 3,1 ; 1,7 +/- 1,8 respectivement). La consommation d'AINS par mois (3,9 +/- 3,8) sous SIU et danazol était significativement plus faible que sous SIU seul (9,5 +/- 3,9). Les effets secondaires rapportés ont été des signes d'hyperandrogénie (4/15), céphalées, irritation vaginale et prise de poids, sans comparaison avec les données avant mise sous danazol. Le taux de satisfaction globale sous SIU et danazol était de 80 % chez ces femmes incluses dans l'étude en raison d'une insatisfaction liée au SIU seul.

AU TOTAL :

Depuis 2006, les données de la littérature, concernant la prise en charge de la douleur de l'endométriose non opérée par traitement progestatif, permettent de conclure que :

- *Il n'existe pas de preuve d'une efficacité de la dydrogestérone 30 mg/j (NP2) ;*
- *Les contraceptifs microprogestatifs (contraception par désogestrel per os en continu et implant à l'étonorgestrel) et le DMPA sont efficaces sur les douleurs liées à l'endométriose avec un niveau de preuve moyen (NP2 ou 3) ;*
- *Le DMPA comme les GnRHa permettent de réduire significativement le retentissement socioprofessionnel de l'endométriose avec une rémanence à l'arrêt, et la consommation d'AINS (NP 1 ou 2) ;*
- *Les microprogestatifs en continu semblent plus efficaces que les COP en anneau utilisés de manière cyclique pour contrôler la douleur (NP2). Le rôle spécifique de l'aménorrhée induite par la contraception orale microprogestative est confirmé dans cette étude ;*
- *Le SIU au LNG 52 mg semble avoir une efficacité comparable aux GnRHa (NP1 et 3/4) ;*
- *Le SIU au LNG 52 mg n'a pas été évalué vs COP ;*
- *En cas d'échec d'un traitement par SIU au LNG 52 mg, le danazol par voie vaginale pourrait apporter une réponse (NP4) ;*
- *Les progestatifs macrodosés largement utilisés en France dans le cadre de l'AMM (acétate de chlormadinone, plus rarement médrogestone) ou hors de celle-ci (acétate de nomégestrol, acétate de cyprotérone) n'ont pas été évalués dans la littéraure depuis 2006 et n'ont donc pas été discutés ici ;*
- *Le diénogest est discuté dans le chapitre « Nouveaux traitements ».*

c. *Analogues agonistes de la GnRH (GnRHa)*

Les analogues agonistes de la GnRH (GnRHa) ayant une AMM dans le traitement de l'endométriose sont la triptoréline, la leuproréline et la nafaréline (Tableau 1).

Il n'existe pas d'étude depuis 2006 comparant différentes molécules GnRHa entre elles, ni d'étude comparant la date de l'injection dans le cycle, ou le rythme, mensuel ou trimestriel. Les données antérieures à 2006 n'ont pas retrouvé de différences entre les différentes molécules GnRHa évaluées [11]. Seules les études rapportant une évaluation des GnRHa en administration mensuelle ou trimestrielle ont été prises en compte. Quatre essais cliniques évaluant différentes doses en administration quotidienne, actuellement inusitée, reprises dans la méta-analyse de Brown 2010 [23], ont été exclues. Cette méta-analyse ne montrait pas de différences entre les doses.

Comparaison GnRHa *versus* pas de traitement :

Il n'existe pas d'étude clinique postérieure à 2006. Brown, dans sa revue *Cochrane* de 2010 [23], rapporte une seule étude [17] comparant les GnRHa à l'absence de traitement. Il s'agit d'un essai randomisé sur 35 patientes endométriosiques stade I ou II recevant ou non un agoniste de la GnRH (buséréline) pendant 6 mois. Cette étude constate une disparition de la dysménorrhée sous agoniste de la GnRH, en lien avec une aménorrhée existant chez toutes les patientes traitées. Une récidive de la dysménorrhée sous GnRHa est décrite chez 42 % des patientes et survient dans les 6 premiers mois après l'arrêt du traitement, tandis que la persistance de la dysménorrhée existe chez environ 80 % des patientes sans traitement (données extrapolées d'une courbe, donc imprécises).

Comparaison GnRHa *versus* placebo :

Il n'existe pas d'étude postérieure à 2006. Pour mémoire, la revue *Cochrane* avec méta-analyse de Brown en 2010 [23] a repris deux essais randomisés en double aveugle comparant l'efficacité des GnRHa et d'un placebo chez 46 [24] et 120 [25] patientes endométriosiques. Miller *et al.* [25] observent une augmentation de l'EVA globale prenant en compte la dysménorrhée, les douleurs pelviennes non cycliques et les dyspareunies, 2 semaines après une injection de leuprolide acétate 3,75 mg (augmentation de 1,8 point d'EVA sur 10 sous analogue contre une réduction de 2 points sous placebo). Cette différence n'existe plus à 4 semaines. L'étude ne rapporte pas l'effet des analogues au-delà de 4 semaines. Bergqvist *et al.* [24] montrent que la diminution de l'EVA après 6 mois (6 *vs* 1) de traitement par triptoréline mensuelle est significativement plus marquée que sous placebo (6 *vs* 3). Un arrêt de traitement dû à des effets secondaires (syndrome climatérique et dépression) dans le groupe triptoréline contre deux dans le groupe placebo (grossesse ou insuffisance d'efficacité) ont été observés. Durant la période de suivi, le taux d'abandon était plus faible dans le groupe triptoréline, avec une médiane de participation à 9 mois *versus* 6 mois sous placebo.

Comparaison GnRHa *versus* COC :

Comme détaillé au paragraphe I.A.a, les GnRHa sont plus efficaces pour contrôler les dyspareunies et la dysménorrhée que les COC en prise cyclique dans une seule étude (NP2/3).

Comparaison GnRHa *versus* progestatifs :

Comme détaillé au paragraphe I.A.b, il n'existe pas de différences d'efficacité entre les GnRHa et les progestatifs évalués (danazol *per os* et SIU au LNG 52 mg) (NP1) dans la prise en charge des douleurs liées à l'endométriose.

Comparaison des voies d'administration des GnRHa :

Il n'existe pas d'étude postérieure à 2006.

Pour mémoire, un essai randomisé en double aveugle et double placebo de niveau de preuve 1 [30] a comparé l'efficacité d'un traitement pendant 6 mois par leuproréline en injection intramusculaire (IM) mensuelle et la nafaréline par voie intranasale (IN) biquotidienne chez 192 patientes endométriosiques douloureuses. Le critère de jugement principal était la modification des douleurs (dysménorrhée, douleurs pelviennes non cycliques, dyspareunies) sur une échelle numérique de 0 à 3 pour chaque type de douleur. Aucune différence entre les deux traitements n'a été mise en évidence du point de vue de la dysménorrhée (-1,5 point sur 3 sous nafaréline et -1,7 point sous leuproréline), des dyspareunies (-0,35 point *versus* 0,28 point) et des douleurs pelviennes non cycliques (-0,95 point *versus* 0,9 point) après 6 mois de traitement. Une diminution de la douleur dans une proportion équivalente de cas a été observée après 6 mois de traitement (87 et 88 %) et 6 mois après la fin du traitement (74 et 71 %). Cependant, une plus importante perte de masse osseuse dans le groupe sous leuproréline a été observée à la fin des 6 mois de traitement (-5 % *versus* -3 %) et 6 mois après la fin du traitement (-2 % *versus* -1 %) (Chiffres extrapolés d'une courbe donc imprécis).

De même, un essai randomisé de niveau de preuve 2 ou 3 [31] a comparé l'efficacité d'un traitement pendant 6 à 9 mois par buséréline intranasale (IN) en trois prises par jour ou buséréline sous-cutanée (SC) en injection quotidienne chez 13 patientes endométriosiques douloureuses. Une diminution des douleurs à 6 mois de traitement a été observée dans une proportion comparable de cas dans les deux groupes (100 % pour les dyspareunies et les douleurs pelviennes non cycliques dans les deux groupes, 100 % pour la dysménorrhée sous buséréline intranasale et quatre patientes sur cinq, soit 80 % sous buséréline sous-cutanée). Cependant, l'intensité de la diminution des douleurs n'est pas décrite dans cet article.

La revue de la littérature de la *Cochrane* de Brown 2010 de niveau de preuve 1/2 [23] a réalisé une méta-analyse regroupant les deux articles précédents ainsi que deux autres essais randomisés [32, 33] utilisant également différentes voies d'administration de la buséréline (intranasale ou sous-cutanée). Cette méta-analyse n'a pas montré de différence d'efficacité entre la voie IM ou IN et la voie SC ou IN sur la diminution de la dysménorrhée, des dyspareunies et des douleurs pelviennes non cycliques.

Comparaison de la durée des GnRHa :

La revue de la *Cochrane* de Brown 2010 [23] a rapporté un essai randomisé en double aveugle de niveau de preuve 1 [21].Cette étude multicentrique prospective randomisée *vs* placebo a comparé, 12 mois après l'arrêt du traitement, les douleurs (dyspareunie, dysménorrhée, douleurs non cycliques) évaluées sur un score composite de 0 à 3 points, chez 179 femmes. Le groupe traité a reçu 6 mois de nafaréline ; le groupe contrôle a reçu 3 mois de nafaréline suivis de 3 mois de placebo. La nafaréline a été administrée sans *add-back* thérapie. Les scores de douleur ont diminué significativement dans les deux groupes (score moyen avant traitement 1,6 à 1,9/3, score à 6 mois de traitement 0,24/3 pour la dysménorrhée, 0,75/3 pour les douleurs non-cycliques), alors que l'un des groupes ne recevait plus de GnRHa depuis 3 mois. Le niveau de douleur, 12 mois après arrêt des injections, était revenu à la valeur de base dans le groupe ayant reçu 3 mois de GnRHa pour la dysménorrhée.

Tous les autres scores étaient significativement inférieurs à la valeur de base dans les deux groupes. Ceci suggère donc une certaine rémanence de l'effet des analogues à l'arrêt (12 à 15 mois après arrêt pour les douleurs non cycliques et les dyspareunies), inférieur à 12 mois pour la dysménorrhée.

Association d'une *add-back* thérapie aux GnRHa :

Les analogues de la GnRH agissent en bloquant l'axe gonadotrope de façon profonde après une phase initiale brève de 15 jours de stimulation appelée « *flare-up* ». Sur le long terme, la carence en œstrogènes qui en résulte induit des effets adverses osseux (diminution de la densité minérale osseuse, DMO).

La méta-analyse de la *Cochrane database Sagsveen* M 2003 [34] a montré qu'une *add-back* comportant des œstrogènes seuls ou une association œstroprogestative permettait une moindre diminution de la DMO, alors qu'une *add-back* progestative seule ne modifiait pas la baisse de DMO induite par les GnRHa. Cette méta-analyse ne concluait pas sur l'intérêt de fortes ou faibles doses d'*add-back*.

La méta-analyse de Wu 2014 [35] incluant 13 études (dont sept chez des patientes non opérées) et 945 patientes a montré que l'*add-back* thérapie n'avait pas d'impact sur le contrôle de la douleur par les GnRHa quels que soient le type de douleur et le type d'*add-back* thérapie (œstrogène seul, progestatif seul ou combinaison, faible dose ou forte dose). L'*add-back* thérapie permettait, dans cette méta-analyse, de limiter la baisse de DMO.

L'essai randomisé en double aveugle de Fernandez *et al.* en 2004 [36] a comparé un traitement par leuproréline en injection mensuelle associé à une *add-back* thérapie par promégestone et estradiol 2 mg *per os* ou promégestone et placebo pendant un an chez 78 patientes ayant une endométriose stade III ou IV. Les critères de jugement principaux étaient l'évolution de la densité minérale osseuse (DMO) à 12 mois de traitement et l'évolution du score de douleur (de 0 à 15 points) incluant la dysménorrhée, les dyspareunies, les douleurs pelviennes non cycliques, la durée de la douleur et l'induration à l'examen clinique. Une plus faible diminution de la DMO a été constatée dans le groupe avec une *add-back* thérapie contenant de l'estradiol avec une perte de -1,9 +/- 3,1 % au rachis *versus* -6,1 +/- 3,7 % avec le placebo et -1,4 +/- 2,3 % à la hanche *versus* -4,9 +/- 4,0 %. L'amélioration du score de douleur était comparable dans les deux groupes.

L'AMM actuelle stipule que le traitement par GnRHa ne doit pas excéder 6 mois. Dans le cas spécifique de la leuproréline, le traitement peut être prolongé jusqu'à 12 mois, à condition d'associer à partir du 3e mois une *add-back* thérapie par valérate d'estradiol 2 mg et promégestone 0,5 mg *per os*.

Deux essais randomisés plus récents, en double aveugle, ont analysé l'effet de l'adjonction à un GnRHa d'une *add-back* thérapie par acétate de noréthindrone (NETA) associée à un placebo *vs* NETA associée à des œstrogènes conjugués équins (CEE) chez des adolescentes de 15 à 22 ans ayant une endométriose stade 1 ou 2 non opérée [37, 38]. Ce traitement était administré pendant 12 mois. Les critères de jugement principaux étaient l'ostéodensitométrie (n = 53) [38] et la qualité de vie (n = 50) [37]. L'adjonction d'une *add-back* thérapie par acétate de noréthindrone et œstrogènes conjugués équins permet une diminution plus durable de la douleur, avec une amélioration du score de douleur du SF36 de 12 % sous NETA et CEE contre 8 % sous NETA et placebo (données extrapolées de graphiques sans données chiffrées).

Une amélioration plus importante de la qualité de vie physique était aussi observée sous NETA et CEE. Ainsi, une augmentation du score PCS du SF36 de 10 % environ sous NETA et CEE contre 6 % sous NETA et placebo, a été constatée (données extrapolées de graphiques sans données chiffrées précises). La DMO à 12 mois de traitement a augmenté (dans cette population d'adolescentes en train de constituer leur pic de masse osseuse) dans le groupe recevant NETA et CEE (+0,012 g/cm², p = 0,05), mais n'a pas augmenté dans le groupe recevant du NETA sans CEE. Les abandons de traitement étaient équivalents dans les deux groupes.

Un essai randomisé [39] a analysé l'efficacité d'un traitement par GnRHa (desloréline) associé à une *add-back* thérapie par estradiol percutané ou estradiol nasal ou estradiol associé à la testostérone pendant 6 mois. Cette étude sur 20 patients a mis en évidence une réduction de la douleur quotidienne de 1,3 point d'EVA en moyenne (baisse de l'EVA de 2 à 0,6) avec ces traitements. Cela se traduit par une diminution de l'usage des antalgique de 5,6 jours par mois (de

6,7 avant le traitement à 1,1 jour par mois après 6 mois de traitement). Cependant, les groupes ne sont pas comparés entre eux dans cette étude et ne permettent pas de conclure à la supériorité d'une *add-back* thérapie par rapport à une autre.

Il n'a pas été identifié d'étude évaluant l'administration d'une association GnRHa et *add-back* durant plus de 12 mois, ni d'étude comparant une *add-back* œstroprogestative et *add-back* œstrogénique seule.

La chronologie de l'introduction de l'*add-back* thérapie n'a pas été spécifiquement évaluée (dès le début du GnRHa pour limiter l'effet *flare-up versus* en décalé, conformément à l'AMM)

AU TOTAL : *Depuis 2006, les données de la littérature, concernant la prise en charge de la douleur de l'endométriose non opérée par GnRHa, permettent de conclure que :*

- *Les GnRHa diminuent les douleurs liées à l'endométriose (NP1) par rapport à l'abstention ou au placebo, au-delà du premier mois de traitement ;*
- *L'effet sur la douleur est similaire quand les GnRHa sont utilisés par voie sous-cutanée ou nasale, pendant 3 ou 6 mois (NP1) ;*
- *Les GnRHa sont plus efficaces pour contrôler les dyspareunies et la dysménorrhée que les COC en prise cyclique dans une seule étude (NP2/3) ;*
- *Il n'existe pas de différence d'efficacité entre les GnRHa et les progestatifs évalués (danazol per os et SIU au LNG 52 mg) (NP1) dans la prise en charge des douleurs liées à l'endométriose ;*
- *L'adjonction d'une add-back thérapie améliore la qualité de vie des patientes (NP2) sans altérer l'effet sur la douleur, voire il existe une synergie (NP2) entre analogues et add-back thérapie par acétate de noréthistérone (NETA) et œstrogènes conjugués équins (ECE).*

B. Impact du traitement médical sur la progression de la maladie chez les patientes non opérées

Chez les patientes non opérées, les seules données publiées concernent, d'une part, l'évolution des endométriomes, d'autre part, celle des nodules de la cloison recto-vaginale (CRV), dont l'évaluation clinique et échographique est plus aisée.

Dans ces études, l'effet du traitement médical est évalué sans tenir compte de l'induction ou non d'une aménorrhée ; la notion d'aménorrhée n'est pas décrite spécifiquement. Aucune n'a évalué une éventuelle différence entre traitement continu ou cyclique chez les femmes non opérées. Il est donc difficile de préciser le rôle spécifique de l'aménorrhée dans ce contexte.

Les différents traitements évalués sont :

- Les analogues de la GnRH (GnRHa) par voie injectable ;
- Différentes combinaisons œstroprogestatives par voie orale ou vaginale sans comparaison entre elles des différentes combinaisons œstroprogestatives, ni des différentes voies d'administration, ni des doses. Aucune ne rapporte une comparaison avec les GnRHa ;
- Les progestatifs, parmi lesquels seuls la contraception par désogestrel et l'acétate de noréthistérone par voie orale, le danazol par voie vaginale, et les systèmes intra-utérins au lévonorgestrel (SIU au LNG 52 mg) ont été évalués.

En cas d'échec d'un traitement médical, une étude a évalué l'évolution des lésions après échec d'un premier traitement et relais par un autre traitement médical en cas de nodule de la CRV [19].

Aucune étude n'a étudié l'impact de la durée du traitement. Aucune étude n'a étudié le délai avant récidive après arrêt du traitement. Cinq essais cliniques prospectifs (un essai contrôlé randomisé, deux essais prospectifs contrôlés non randomisés et deux essais prospectifs non contrôlés) ont pu

être analysés pour évaluer l'impact du traitement médical sur l'évolution des lésions d'endométriose non opérées.

L'évolution sous traitement est détaillée ci-dessous, d'une part, pour les endométriomes, et d'autre part, les nodules de la CRV, compte tenu de la structure des études comparant différentes options thérapeutiques pour un type de lésion donné.

a *Les endométriomes*

Concernant l'efficacité sur la diminution de volume des endométriomes, seules des COC en prise cyclique ont été évaluées.

Un essai multicentrique prospectif non contrôlé de niveau de preuve 3 [41] a analysé l'effet de l'éthinyl-estradiol 20 µg / drospirénone 3 mg en prise cyclique chez 49 patientes ayant une dysménorrhée modérée à sévère associée à un endométriome unilatéral. Le critère de jugement principal était l'évolution du volume de l'endométriome à 6 mois de traitement, diagnostiquée à l'échographie. Cette étude a mis en évidence une diminution de 60 % de la taille des endométriomes, soit -9,8 cm^3, sous ce traitement pendant 6 mois. Ainsi, le diamètre moyen passait de 35 mm à 29 mm, soit -6 mm.

Un essai randomisé multicentrique en double aveugle de niveau de preuve 2 [40] a comparé un traitement par éthinyl-estradiol 35 µg / noréthistérone 1 mg en prise cyclique au placebo chez 100 patientes ayant une endométriose symptomatique ou des endométriomes. La durée du traitement était de 4 mois. L'évolution de la taille des endométriomes à l'échographie à 4 mois de traitement était un des critères de jugement secondaires. Le volume des endométriomes était davantage diminué sous éthynil-estradiol 35 µg / noréthistérone 1 mg en prise cyclique que sous placebo, avec une diminution du volume de 48 % (-7,1 ml) *versus* 32 % (-4,7 ml) respectivement. Le diamètre passait de 30 mm (+/-12,7) à 25,3 mm (+/-16,2), soit une diminution de 4,7 mm sous COC et de 30,4 mm (+/-14,3) à 27,3 mm (+/-17,9), soit une diminution de 3,1 mm sous placebo. Il n'a pas été mis en évidence de différence en termes d'arrêt des traitements entre les deux groupes (sept patientes dans chaque groupe).

Au total, une étude de niveau de preuve 3 montre une efficacité d'une COC en prise cyclique sur la réduction du volume des endométriomes, et une étude niveau de preuve 2 montre une supériorité par rapport au placebo pour ce même critère de jugement.

b. *Les nodules de la CRV*

Concernant l'évolution des nodules de la CRV, l'efficacité des GnRHa, d'une COC en prise cyclique, de l'anneau vaginal œstroprogestatif, de la contraception par désogestrel et de l'acétate de noréthistérone ont été évalués.

Comparaison en *cross-over* et entre différents traitements hormonaux :

Un essai prospectif contrôlé non randomisé de niveau de preuve 2 ou 3 [56] a comparé l'efficacité de traitement par COC en prise cyclique (n = 30), par contraception par désogestrel (n = 26), par acétate de noréthistérone (n = 18) ou par GnRHa associé à de la tibolone (n = 10) sur la réduction du volume des nodules endométriosiques de la CRV à l'échographie, à 6 et 12 mois de traitement. Une réduction significative du volume des nodules de la CRV a été observée dans chaque groupe avec environ -9 % à 6 mois (-0,2 cm^3) et -21 % à 12 mois (-0,9 cm^3) sous COC cyclique, -12 % à 6 mois (-0,6 cm^3) et -20 % à 12 mois (-0,9 cm^3) sous contraception par désogestrel, -12 % à 6 mois (-0,9 cm^3) et -19 % à 12 mois (-1,4 cm^3) sous acétate de noréthistérone et – 9 % à 6 mois (-0,5 cm^3) et -17 % à 12 mois (-1 cm^3) sous GnRHa associé à de la tibolone (chiffres extrapolés d'un histogramme donc approximatifs). Une augmentation du volume de plus de 5 % a été

observée chez 16 % des patientes sous COC cycliques, 11,5 % des patientes sous contraception par désogestrel, 11 % des patientes sous acétate de noréthistérone et 10 % des patientes sous GnRHa associée à de la tibolone. Aucune différence entre les différents groupes de traitement n'a été retrouvée, ni en termes de réduction, ni en termes d'augmentation du volume des nodules de la CRV.

Un essai contrôlé non randomisé de niveau de preuve 3 [16] a étudié l'effet de la prise de contraception par désogestrel en continu comparée à l'utilisation d'un anneau vaginal œstroprogestatif (Nuvaring) en prise cyclique chez 60 patientes ayant une endométriose avec un nodule de la CRV infiltrant le rectum, avec moins de 60 % de sténose, associée à des douleurs et des symptômes gastro-intestinaux et refusant la prise en charge chirurgicale. Un des critères de jugement secondaires est l'évolution du volume des nodules de la CRV à l'IRM (en utilisant le logiciel d'analyse d'image VOCAL) après 12 mois de traitement. Une diminution du volume des nodules de la CRV significative mais comparable sous ces deux traitements a été trouvée, avec une diminution à 12 mois de 27 % (-1,7 cm^3) sous contraception par désogestrel et de 28 % (-1,7 cm^3) avec l'anneau. Une augmentation du volume est observée respectivement dans 11 et 8,5 % des cas, sans différence entre les deux groupes. Il a été constaté 16,7 % d'arrêt des traitements sous contraception par désogestrel et 21 % avec l'anneau, en partie en lien avec des effets secondaires à type de *spotting* et de prise de poids.

Un essai prospectif non contrôlé de niveau de preuve 3 [19] a analysé l'efficacité de l'administration de danazol par voie intravaginale chez 15 patientes ayant une endométriose avec un nodule de la CRV, douloureuses malgré la pose d'un SIU au LNG 52 mg. Un des critères de jugement était la réduction du volume des nodules de la CRV à 6 mois, diagnostiquée à l'échographie. Une diminution supplémentaire en moyenne de 0,6 cm^3, après introduction du danazol, a été observée, soit -26 % du volume. Les effets secondaires rapportés ont été des signes d'hyperandrogénie (4/15), céphalées, irritation vaginale et prise de poids, sans comparaison avec les données avant mise sous danazol.

Au total, trois essais de niveau de preuve 2 ou 3 et 3 montrent une efficacité des traitements par COC en prise cyclique, Nuvaring, acétate de noréthistérone, contraception par désogestrel, danazol par voie vaginale ou GnRHa sur la réduction du volume des nodules de la CRV à 6 et 12 mois de traitement, mais sans supériorité d'un traitement par rapport à un autre. Par ailleurs, dans 8,5 à 16 % des cas, une augmentation du volume des nodules est rapporté, quel que soit le traitement, à l'exception du danazol par voie vaginale pour lequel ces données ne sont pas disponibles.

AU TOTAL :

Les données disponibles dans la littérature suggèrent qu'un traitement hormonal limite la progression des endométriomes et des nodules de la CRV (NP3). L'effet est très modéré et inconstant, avec une augmentation des nodules de la CRV dans 8,5 à 16 % des cas.

Le SIU n'a pas été évalué en termes d'évolution des lésions chez les femmes non opérées.

La place de la mise en aménorrhée n'est pas décrite dans les études disponibles.

II. Prise en charge médicale de l'endométriose chez les patientes opérées

A. Impact du traitement hormonal sur la douleur

Chez les patientes opérées, les données publiées concernent l'évolution des douleurs (dysménorrhée, dyspareunies, douleurs pelviennes non cycliques et parfois dyschésies) évaluées par une EVA (Échelle visuelle analogique) ou un score composite VRS (*Visual Rating Scale*)

incluant au moins le retentissement sur la vie quotidienne et la consommation d'antalgique. La satisfaction globale vis-à-vis du traitement est parfois étudiée. La qualité de vie est évaluée dans quelques études en utilisant le score SF-36.

Dans ces études, l'effet du traitement hormonal est évalué sans tenir compte de l'induction ou non d'une aménorrhée ; la notion d'aménorrhée n'est pas décrite spécifiquement.

Les molécules évaluées sont : COC en prise continue ou cyclique par voie orale, œstroprogestatifs par voie vaginale ou transdermique, progestatifs oraux (contraception par désogestrel, acétate de noréthistérone), intra-utérins (système intra-utérin au lévonorgestrel (SIU au LNG 52 mg)), injectables (DMPA) ou intravaginaux (danazol), GnRHa par voie injectable.

Trois méta-analyses, deux revues de la littérature, huit essais cliniques, une étude de cohorte et une étude rétrospective sont décrites ci-dessous, regroupées par molécule.

L'intérêt d'un second type de traitement médical après un premier a été évalué dans une étude évaluant COC continue après échec d'une COC cyclique [57].

Le délai avant récidive sous traitement ou après arrêt de celui-ci a été évalué dans trois études [58-61].

a *Contraception œstroprogestative (COP) :*

La revue de la littérature, depuis 2006, n'a pas permis d'identifier d'essais comparant différentes combinaisons œstroprogestatives orales (COC) entre elles (notamment seconde *vs* autre génération), ni comparant les doses entre elles.

Comparaison contraception œstroprogestative orale (COC) *versus* chirurgie seule :

Une méta-analyse de niveau de preuve 2 [64] a regroupé dix essais randomisés, dont sept essais écrits en chinois et trois en anglais [58, 60, 65]. Ces essais regroupent 958 patientes. Il n'existe pas de précisions concernant la définition de la récurrence (récurrence de lésion ou récurrence douloureuse). Cette méta-analyse a mis en évidence une diminution de 69 % de la récurrence postopératoire de l'endométriose sous COC *versus* pas de traitement complémentaire.

Une revue de la littérature [66] a rapporté sept études, parmi lesquelles un essai contrôlé randomisé de niveau de preuve 1 [58] comparant l'efficacité sur les douleurs d'une COC continue ou cyclique en postopératoire *versus* pas de traitement chez 70 patientes. Muzii *et al.* [58] n'a pas retrouvé de différence en termes de récurrence de la douleur modérée à sévère (9,1 % sous COC *versus* 17,1 % sans traitement) ni en termes de délai moyen avant récidive des douleurs ou des endométriomes (18,2 mois sous COC *versus* 12,7 mois sans traitement). Cet essai a mis en évidence une récurrence plus faible des douleurs à 12 mois après 6 mois de COC cyclique (6,2 %) par rapport à l'absence de traitement (10,1 %). Cette différence n'était plus observée à 24 et 36 mois.

Un essai randomisé de niveau de preuve 2 [60] a comparé l'efficacité sur la prévention de la récurrence des douleurs d'une COC (éthynil-estradiol 20 ug / gestodène 75 ug) en continu ou cyclique *versus* pas de traitement postopératoire sans analyse en intention de traiter. Cet essai portait sur 311 patientes ayant bénéficié d'une résection cœlioscopique d'endométriome. La fréquence et l'intensité de la récurrence de la dysménorrhée étaient inférieures sous traitement continu (5 % et EVA à 0 à 24 mois). Le traitement cyclique devient supérieur à l'absence de traitement à partir de 18 mois de traitement, avec 30 % de récurrence de la dysménorrhée à 24 mois *versus* 40 %. La fréquence et l'intensité de la récurrence des dyspareunies ne sont pas différentes en fonction des groupes (28 à 35 % et EVA entre 2 et 3 en fonction des groupes). C'est également le cas pour la récurrence des douleurs pelviennes non cycliques (27 à 40 % et EVA entre 2 et 3 en fonction des groupes). Sous traitement cyclique, le délai sans récidive de

dysménorrhée est significativement plus long après 18 mois de suivi. Le taux d'abandon était de 16 % chez les non-utilisatrices (douleurs importantes ou grossesse) contre 10,6 % sous COC cyclique et 8,6 % sous COC continue, dont deux tiers dans chaque groupe pour des effets secondaires.

Comparaison contraception œstroprogestative orale (COC) *versus* placebo :

Un essai randomisé de niveau de preuve 1 [67] a comparé un traitement hormonal anti-gonadotrope par agoniste de la GnRH (tryptoréline ou leuproréline, 3,75 mg mensuelle) ou par une COC en continu (éthynil-estradiol 30 ug / gestodène 75ug) à un placebo pendant 6 mois chez 187 patientes opérées d'une endométriose stade III ou IV. Le critère de jugement principal est l'évolution de l'EVA à 12 mois de suivi. Une diminution plus importante de l'EVA a été mise en évidence sous COC en continu comparée au placebo en ce qui concerne la dysménorrhée (-2,7 points *versus* 1,5 point) et les douleurs pelviennes non cycliques (-3,5 points *versus* 1,8 point). Aucune différence n'a été observée pour les dyspareunies (-2,3 points et -2 points respectivement). 5 % des patientes sous traitement hormonal ont arrêté le traitement suite à des effets secondaires.

Comparaison des voies d'administration de la contraception œstroprogestative :

Un essai prospectif non randomisé de niveau de preuve 2 [68] a comparé l'efficacité d'une combinaison œstroprogestative administrée par un anneau vaginal ou par un patch transdermique utilisés de façon continue. La population de cette étude regroupait 207 patientes ayant une endométriose stade I à IV symptomatique opérées dans l'année précédente. Le critère de jugement principal était la satisfaction globale vis-à-vis du traitement. Celle-ci était meilleure avec l'anneau (71 %) qu'avec le patch (46 %). Il faut également noter qu'un taux important d'abandon des traitements a été observé (36 % sous anneau et 61 % sous patch). La récurrence des douleurs pelviennes à 12 mois est l'un des critères secondaires. Chez les patientes ayant des lésions recto-vaginales spécifiquement, une plus grande amélioration de la dysménorrhée a été observée sous anneau, avec une diminution de 5,8 points d'EVA sur 10 contre 3,8 points avec le patch. Dans l'ensemble de la population étudiée, une diminution significative des dyspareunies est observée dans les deux groupes (-2,2 points d'EVA avec l'anneau et -1,2 point avec le patch). La consommation d'antalgiques était également réduite, avec une consommation qui passe de 4 à 1,2 jour par mois avec l'anneau, et de 4,2 à 1,6 jour par mois avec le patch.

Comparaison contraception œstroprogestative continue *versus* cyclique :

Une méta-analyse de niveau de preuve 1 [69] a regroupé trois études, dont deux essais randomisés [58, 60] et une étude de cohorte [61]. Elle comparait l'effet de la prise d'une COC de troisième génération ou contenant de la drospirénone, en continu ou cyclique, sur la récurrence de la douleur en postopératoire d'une kystectomie d'endométriome par cœlioscopie. Cette méta-analyse, qui regroupait 496 patientes, a montré une réduction du risque de récurrence de la dysménorrhée de 76 % sous COC continue *versus* cyclique (5,2 % de récurrence *versus* 23,7 %). Aucune différence significative n'a été montrée en ce qui concerne les dyspareunies et les douleurs pelviennes non cycliques. L'abandon des traitements n'était pas statistiquement significatif sous COC continue ou cyclique.

Une étude de cohorte prospective de niveau de preuve 2 [61] sur 298 patientes ayant bénéficié d'une chirurgie de résection d'endométriose par cœlioscopie a comparé l'efficacité d'un traitement postopératoire par COC (drospérinone / éthinyl-estradiol) en continu *versus* cyclique pris entre 21 et 23 mois sur la récurrence des douleurs et des endométriomes. La prise continue était associée

à une plus faible récurrence de la dysménorrhée (9,4 % *vs* 20,9 %) et des douleurs pelviennes non cycliques (9,4 % *vs* 23,9 %), ainsi qu'à un délai plus long avant la récurrence (15,6 mois *versus* 8,7 mois pour la dysménorrhée et 12,5 *vs* 7,5 mois pour les douleurs pelviennes non cycliques). Aucune différence n'a été observée en ce qui concerne la récurrence des dyspareunies. Un arrêt du traitement à 12 mois plus élevé en schéma continu (12 %) *versus* cyclique (8 %) a été constaté.

Une revue de la littérature [66] a rapporté sept études dont un essai randomisé de niveau de preuve 2 sans analyse en intention de traiter [60] comparant une COC (éthynil-estradiol 20 ug / gestodène 75 ug) en prise continue ou cyclique en postopératoire chez 311 patientes ayant bénéficié d'une résection cœlioscopique d'endométriome. Le critère de jugement principal est la fréquence et l'intensité de la récurrence des douleurs. La fréquence et l'intensité de la récurrence de la dysménorrhée à 24 mois étaient inférieures sous COC continue (5 % *versus* 30 % et EVA à 0 *versus* 3). La fréquence et l'intensité de la récurrence des dyspareunies n'étaient pas différentes en fonction des groupes (28 à 30 % et EVA à 2). C'est également le cas pour la récurrence des douleurs pelviennes non cycliques (27 à 29 % et EVA entre 2 et 3 en fonction des groupes). À 24 mois, 100 % des utilisatrices de COC continue étaient indemnes de dysménorrhée modérée à sévère, contre 65 % des utilisatrices de COC cyclique et 50 % de non-utilisatrices. Le taux d'abandon était de 16 % chez les non-utilisatrices (douleurs importantes ou grossesse) contre 10,6 % sous COC cyclique et 8,6 % sous COC continue, dont deux tiers dans chaque groupe pour des effets secondaires. Seracchioli *et al.* [66] ont également rapporté un essai prospectif en autocontrôle de niveau de preuve 2 [57] sur 50 patientes ayant une récidive postopératoire de la dysménorrhée résistante à un traitement par COC en schéma cyclique. Ils rapportent une réduction de 45,95 % de l'EVA (perte de 4,4 points de l'EVA) après 2 ans de traitement par COC en continu chez ces patientes. 4 % des patientes ont arrêté le traitement suite à des effets secondaires, et 6 % ont souhaité retourner au schéma cyclique pour les mêmes raisons.

Comparaison œstroprogestatifs *versus* progestatifs :

Une méta-analyse de niveau de preuve 2 [64] a regroupé deux essais randomisés en chinois regroupant 176 patientes. Il n'existe pas de précisions concernant la définition de la récurrence (récurrence de lésion ou récurrence douloureuse). Cette méta-analyse a mis en évidence une diminution de 63 % de la récurrence postopératoire de l'endométriose sous traitement COC *versus* danazol.

Un essai randomisé de niveau de preuve 2 ou 3 [70] a comparé l'efficacité d'une COC (éthinyl-estradiol 30 ug / gestodène 75 ug) en continu et du DMPA chez 84 patientes opérées d'endométriose. Le critère de jugement principal était la satisfaction, et le critère secondaire était l'évolution de l'EVA à 24 semaines par rapport à la douleur pré-opératoire. La satisfaction des patientes ne différait pas entre les groupes (92 % sous DMPA et 88 % sous COC). Ces deux traitements étaient efficaces sur les douleurs pelviennes non cycliques (-2 à 2,5 points d'EVA) et sur les dyspareunies (-3 à -4,5 points d'EVA), mais il n'y a pas de différence entre les deux traitements. Le DMPA est supérieur au traitement par COC sur la dysménorrhée, avec une EVA à 24 semaines à 0 sous DMPA et entre 0 et 3 sous COC, contre une EVA entre 7 et 10 en pré-opératoire. La consommation globale d'antalgiques ne diffère pas non plus entre les deux groupes. Les taux de sorties d'étude liées à des effets secondaires étaient comparables entre les deux groupes, avec 4,8 % sous DMPA (prise de poids, *spotting* et irritabilité) et 2,4 % sous COC en continue (mastodynie et nausée).

Une étude rétrospective de niveau de preuve 4 [71] sur 92 patientes ayant eu une chirurgie de résection d'endométriose stade I à IV a comparé l'effet du SIU au LNG 52 mg par rapport au valérate d'œstradiol et diénogest en continu. Le critère de jugement principal était l'évolution de la douleur en EVA. Le critère de jugement secondaire était la satisfaction vis-à-vis du traitement. Une diminution plus importante de la douleur a été observée dans le groupe sous valérate d'œstradiol /

diénogest en continu avec, à 12 mois, une réduction de 3,2 points d'EVA contre 2,2 sous SIU au LNG 52 mg, et, à 24 mois, une réduction de 3,7 points contre 2,8 sous SIU au LNG 52 mg. Une meilleure satisfaction à 24 mois a été retrouvée sous SIU au LNG 52 mg, avec 97,7 % de satisfaction *versus* 83,3 % dans l'autre groupe.

Comparaison contraception œstroprogestative *versus* GnRHa :

Une méta-analyse de niveau de preuve 2 [64] a évalué trois essais randomisés dont deux écrits en chinois et un en anglais [65], regroupant 293 patientes. Il n'existe pas de précision concernant la définition de la recurrence (récurrence de lésion ou récurrence douloureuse). Cette méta-analyse n'a pas mis en évidence de différences en termes de récurrence postopératoire de l'endométriose sous COC ou GnRHa.

AU TOTAL :

Depuis 2006, les données de la littérature, concernant la prise en charge de la douleur de l'endométriose opérée par contraception œstroprogestative, permettent de conclure que :

- *La COC est efficace sur la dysménorrhée, tandis que l'efficacité sur les douleurs pelviennes non cycliques et les dyspareunies reste discutée (NP2) ;*
- *La COC en schéma continu est plus rapidement efficace sur la dysménorrhée qu'en schéma cyclique. Il n'existe pas de différences d'efficacité entre les schémas continus et cycliques sur les douleurs pelviennes chroniques non cycliques et sur les dyspareunies (NP1/2) ;*
- *Les œstroprogestatifs contraceptifs par voie vaginale et transdermique sont efficaces sur la dysménorrhée et les dyspareunies (NP2). En cas d'atteinte recto-vaginale, la contraception combinée par voie vaginale est supérieure à celle par voie transdermique (NP2). Les COP par voie non orale n'ont pas été comparées aux COP par voie orale. Le taux de sorties d'étude dans la seule étude disponible était élevé, notamment pour le patch (NP2) ;*
- *Il n'existe pas de preuve d'une différence entre les COC et les GnRHa dans le contrôle de la douleur en postopératoire (NP2). Dans ces études, la satisfaction des patientes n'a pas été évaluée comparativement, les effets secondaires sont moins fréquents et moins sévères sous COC (NP3) ;*
- *Le DMPA pourrait être plus efficace que les COC en continu sur la dysménorrhée (NP3), sans différences en ce qui concerne les douleurs pelviennes non cycliques et les dyspareunies, et avec une tolérance et un niveau de satisfaction comparables.*

b. *Progestatifs :*

La contraception par désogestrel, le DMPA, l'acétate de noréthistérone, le SIU au LNG 52 mg et le danazol par voie vaginale a été évaluée en postopératoire de la chirurgie de l'endométriose.

Contraception par désogestrel :

Il n'a pas été identifié d'essai comparant la contraception par désogestrel au placebo.

L'étude randomisée contrôlée de Razzi 2007 (NP3) [72] a évalué, chez 40 patientes ayant une endométriose stade I ou II avec une récidive des douleurs en postopératoire, l'apport d'un traitement par contraception au désogestrel 75 mg/j en continu *vs* une COC (éthinyl-estradiol 20 mg plus désogestrel 150 mg). Une diminution significative des scores d'EVA globale a été observée après 6 mois de traitement (2,5 *vs* 5,5 avant traitement dans le groupe contraception par désogestrel et 2,3 *vs* 4,9 dans le groupe COC), sans différences entre les deux groupes. Dans le groupe contraception par désogestrel, quatre patientes sur 20 ont présenté des métrorragies, dans le groupe COC, une prise de poids dont l'importance n'est pas rapportée a été observée chez trois

sur 20 patientes. Il n'a pas été identifié d'essai comparant la contraception par désogestrel au placebo.

DMPA :

L'étude randomisée contrôlée de Cheewadhanaraks *et al.* (NP2) [70] a évalué la douleur chez 84 patientes randomisées entre DMPA (150 mg) toutes les 12 semaines, ou l'association éthinyl-œstradiol 0,03 mg / gestodène 0,075 mg en continu pendant 24 semaines. Les scores d'EVA initiaux initialement élevés pour la dysménorrhée (EVA 7 à 10) étaient significativement moins bien contrôlés sous COC en continu (EVA à 24 semaines 0 à 3) que sous DMPA (EVA à 24 semaines à 0). Le contrôle des dyspareunies et des douleurs pelviennes chroniques était comparable et important (scores moyens en fin de traitement à 0) dans les deux groupes. Les scores de satisfaction étaient comparables dans les deux groupes (évoluant de 92,9 *vs* 90,5 % à 92,9 *vs* 88,1 %). Le taux de sorties d'étude liées à des effets secondaires était comparable entre les deux groupes, avec 4,8 % sous DMPA (*spotting*, prise de poids et irritabilité) et 2,4 % sous COC en continu (mastodynie et nausée).

Acétate de noréthistérone (non disponible en France).

Il n'a pas été identifié d'études postérieures à 2006 comparant l'acétate de noréthistérone (NETA) au placebo ou à d'autres traitements hormonaux, ou les doses de NETA.

Deux études de Vercellini en 2012 et 2013 (NP2) [73,74], contrôlées mais non randomisées (préférence du patient), ont évalué l'intérêt du NETA en cas de dyspareunie profonde sévère (scores EVA 8,5 à 9,3) persistante ou récidivante dans les 24 mois après une chirurgie d'endométriose stade II ou IV, avec ou sans endométriose recto-vaginale.

L'étude de 2012 [74] a évalué l'impact sur les dyspareunies (nombre de rapports, score de douleur sur EVA, consommation d'AINS) et sur la satisfaction des patientes d'un traitement par NETA (2,5 mg/j) *vs* réintervention par cœlioscopie. Globalement, à 12 mois, le nombre de rapports sexuels était de 4.6 +/- 1,8 par mois dans le groupe chirurgie (n = 51) et 5,3 +/- 1,5 par mois dans le groupe NETA (n = 103) (p = 0,02). Chez les patientes avec nodule de la CRV, les scores de douleurs dues à la dyspareunie étaient similaires à 12 mois (4 *vs* 4,1), mais l'amélioration de ce score était plus rapide dans le groupe opéré (à 3 mois, scores de 2,3 +/- 2 *vs* 6,1 +/- 1,5 dans le groupe NETA). Chez les patientes sans nodule de la CRV, la même cinétique d'amélioration était observée, mais le score final était significativement meilleur dans le groupe NETA (3,8 +/- 3,0 *vs* 5,9 +/- 2,4). Des profils d'évolution des douleurs similaires sont rapportés pour les douleurs non cycliques et les dyschésies. La consommation d'AINS de base était de 80 % des patientes du groupe chirurgie et 90 % des patientes du groupe NETA. À 3, 6 et 12 mois, ces scores étaient respectivement de 27 *versus* 43 %, 34 *versus* 21 % et 34 *versus* 12 %.

L'étude de 2013 [73] a évalué, dans la même population, les scores de qualité de vie (score FSFI, anxiété dépression et score EHP 30). La même évolution des scores est décrite, avec une amélioration plus rapide après chirurgie que sous traitement par NETA, et des scores à 12 mois comparables.

Dans le groupe de traitement par NETA, 2,9 % des patientes ont abandonné le traitement pour des *spottings*, 1,9 % pour une prise de poids, 1,9 % pour une baisse de la libido et 0,9 % pour des céphalées.

Danazol

L'étude prospective non randomisée de Razzi *et al.* (NP3/4) [75] a évalué, chez 21 patientes présentant une endométriose stade III ou IV avec récidive postopératoire, un traitement par danazol 200 mg/j par voie vaginale. Les scores de douleurs évalués selon Biberoglu et Behrman et par EVA étaient élevés pour les trois types de douleur (dysménorrhée, dyspareunies et douleurs pelviennes non cycliques) avant le début du traitement (scores moyens de 7 à 8) et ont diminué régulièrement durant les 12 mois de traitement (scores moyens à 12 mois à 1). Les patientes ont conservé des règles toute la durée du traitement. Le principal effet indésirable décrit était une irritation vaginale le premier mois chez quatre femmes, sans interruption du traitement.

SIU au LNG 52 mg

La méta-analyse de la *Cochrane database* Abou Setta *et al.* (NP1) [76] a évalué le traitement par SIU au LNG 52 mg *vs* abstention à partir d'un essai et *vs* traitement par GnRHa, à partir de deux essais prospectifs randomisés. Le risque de récurrence des douleurs sous SIU était significativement abaissé *vs* abstention (RR 0,22, 95 % CI 0,08 à 0,60), la satisfaction des patientes comparable dans les deux groupes, les sorties d'études également, en dépit d'une modification des règles significative sous SIU (RR 37,80, IC 95 % 5,40 à 264,60). L'évolution des scores de douleur n'était pas significativement différente entre SIU au LNG 52 mg et GnRHa (MD -0,16, 95 % CI -2,02 à 1,70).

La méta-analyse de Lan *et al.* (NP1) [77] a évalué la douleur sur les scores EVA à partir de trois essais prospectifs randomisés (n = 71 ; 15 ; 40 ; et 44 patientes) avec un suivi à 6 mois et la qualité de vie (HRQoL et PGWBI) à partir d'un essai prospectif randomisé mené chez 71 patientes avec un suivi à 6 mois, sous SIU au LNG 52 mg *vs* GnRHa. Le contrôle des douleurs pelviennes chroniques et la qualité de vie étaient comparables dans les deux groupes. Il existait significativement plus de saignements et de kystes sous SIU au LNG 52 mg et plus de bouffées de chaleur sous GnRHa, sans précisions quant au taux d'arrêt des traitements suite à ces effets secondaires.

L'étude prospective randomisée de Bayoglu *et al.* (NP2) [78] a comparé, chez 40 femmes opérées, l'intérêt d'un traitement par SIU au LNG 52 mg *vs* GnRHa avec un suivi à 12 mois. La douleur a été évaluée par un score composite TESP et par EVA. Les scores d'EVA n'ont pas significativement diminué sous IUS (4,2 +/- 2,2 avant, et environ 4,0 à 12 mois, valeurs fournies sur un graphe uniquement), et ont diminué sous GnRHa (6,4 +/- 2,5 avant, et environ 40 à 12 mois). Le score TESP initialement abaissé, remontait à 12 mois sous IUS, et était abaissé sous GnRHa. La satisfaction globale était significativement meilleure sous GnRHa. Les effets secondaires les plus fréquents étaient la survenue de kystes fonctionnels et de saignements sous SIU au LNG 52 mg, et les bouffées de chaleur sous GnRHa, sans notion d'arrêt des traitements pour ces raisons.

L'étude prospective randomisée de Prasong Tanmahasamut *et al.* [79] (NP 3) a comparé un traitement par SIU au LNG 52 mg *vs* abstention chez 55 femmes, avec un suivi à 12 mois, et mesuré les scores de douleur par EVA et la qualité de vie par SF36. La réduction des scores EVA a été significativement supérieure sous SIU pour la dysménorrhée seulement (dysménorrhée -8,1 (-5,1 – -8,7) *vs* – 5.0 (-0 – 7,8 (p 0,006), douleurs pelviennes non cycliques -4,8 (1,9 – 8,4) *vs* -2,2 (0,1 – 4,6) (NS), dyspareunies -1,5 (0,4 – 3,8) *vs* 1,9 (2,1–6,7) (NS). Les scores SF36 ont augmenté sous SIU (55 à 70) et n'ont pas évolué dans le groupe contrôle. Les effets secondaires ont été comparables dans les deux groupes. 15 % des patientes ayant un SUI au LNG ont demandé le retrait à la fin de l'étude suite au *spotting*.

L'étude rétrospective de Morelli *et al.* [71] (NP4) a comparé, chez 92 femmes avec un suivi à 24 mois, un traitement par SIU au LNG 52 mg *vs* une association œstroprogestatives / diénogest /

valérate d'estradiol en continu (comprimés de placebo jetés). Le traitement a été débuté dans le mois postopératoire. La douleur a été évaluée par EVA.

Les scores d'EVA avant traitement étaient de 5,7 +/- 1,7 *vs* 5,6 +/- 1,9. La diminution de score était significativement moins importante sous SIU que sous association œstroprogestative (-2,3 +/- 2,2 *vs* -3,2 +/- 2,0 à 12 mois et -2,8 +/- 1,8 et -3,7 +/- 2,2 à 24 mois). La satisfaction globale des patientes était meilleure sous SIU (83,3 *vs* 97,7 %).

AU TOTAL :

Depuis 2006, les données de la littérature, concernant le prise en charge de la douleur de l'endométriose opérée par traitement progestatif, permettent de conclure que :

- *Un traitement par progestatifs est efficace sur la diminution des douleurs liées à l'endométriose (NP3) ;*
- *Un progestatif macrodosé est plus efficace qu'une COC en continu (NP3) ;*
- *Une contraception microprogestative est aussi efficace qu'une COC (NP3) ;*
- *Un macroprogestatif est aussi efficace que la reprise chirurgicale à 12 mois, mais le soulagement est plus rapide après chirurgie, avec un niveau de preuve moyen (NP2/3) ;*
- *Le SIU au LNG 52 mg est efficace pour contrôler la dysménorrhée (NP1) et est comparable aux GnRHa pour contrôler la douleur initialement (NP2), mais avec un risque d'échappement à 12 mois plus élevé qu'avec les GnRHa. Les deux traitements améliorent la qualité de vie, et la satisfaction globale est comparable.*

c. *Analogues agonistes de la GnRH*

Il n'existe pas d'étude comparant différentes molécules d'agoniste de la GnRH, ni leur voie d'administration, ni leurs doses en postopératoire depuis 2006.

Comparaison GnRHa *versus* placebo :

Un essai randomisé [62] a comparé un traitement par triptoréline 3,75 mg injectable mensuel pendant 3 mois au placebo chez 60 patientes opérées d'une endométriose stade III ou IV. Un des critères de jugement était l'évolution de la douleur après 5 ans de suivi. Une persistance ou récurrence de la douleur a été observée de façon identique dans les deux groupes, avec 44,8 % et 48 % de récurrence respectivement dans le groupe analogue et le groupe placebo.

Comparaison date de début des injections de GnRHa par rapport à la chirurgie :

Un essai randomisé en double aveugle sur 70 patientes opérées d'une endométriose stade III ou IV [63] a comparé l'effet sur les douleurs liées à l'endométriose d'un traitement par agoniste de la GnRH avec ou sans *add-back* thérapie par valérate d'estradiol et dydrogestérone introduit immédiatement en postopératoire ou au début du cycle suivant. Cette étude montre que l'introduction de GnRHa (goséréline) en postopératoire permet une diminution de l'EVA moyen de la dysménorrhée, dyspareunies et douleurs pelviennes à 3 mois de 4,8 points sur 10 si initiée en postopératoire immédiat et de 6,7 points sur 10 si initiée au début du cycle suivant. Cependant, les groupes n'ont pas été comparés sur ce critère. Par ailleurs, le moment de début du traitement par GnRHa par rapport à l'intervention ne modifie pas la fréquence du syndrome climatérique (*Kupperman Menopausal Index* respectivement à 13 et 11,3 à 3 mois) ni l'effet sur la minéralisation osseuse à 3 mois. Cependant, l'introduction entre 3 à 5 jours en postopératoire plutôt qu'entre J1 et J5 des règles suivantes permet une diminution de la fréquence (84,38 % *versus* 100 %) et de la durée des saignements pendant le premier cycle de traitement.

Comparaison GnRHa *versus* COC :

Comme déjà détaillé au paragraphe II.A.a, la méta-analyse de Wu (NP3) [64] n'a pas mis en évidence de différences en termes de récurrence postopératoire de l'endométriose sous traitement COC ou GnRHa.

GnRHa avec ou sans *add-back* thérapie

La méta-analyse de Wu *et al.* [35] incluant 13 études (dont six chez des patientes opérées) et 945 patientes a montré que l'*add-back* thérapie n'avait pas d'impact sur le contrôle de la douleur par les GnRHa, quels que soient le type de douleur et le type d'*add-back* thérapie (œstrogène seul, progestatif seul ou combinaison, faible dose ou forte dose). L'*add-back* thérapie permettait dans cette méta-analyse de limiter la baisse de DMO.

AU TOTAL :

Depuis 2006, les données de la littérature, concernant la prise en charge de la douleur de l'endométriose opérée par GnRHa, permettent de conclure que :

- *Un traitement court (3 mois) par GnRHa en postopératoire ne permet pas de réduire le risque de récidive douloureuse à distance (5 ans) (NP 2) ;*
- *L'introduction du traitement par GnRHa en postopératoire immédiat vs J1 du cycle postopératoire n'améliore pas l'efficacité du traitement sur la douleur, mais diminue les saignements lors du premier cycle (NP1/2). Les données ne permettent pas, par ailleurs, de hiérarchiser les différents schémas (dose, voie d'administration, association à une add-back thérapie, molécule) dans le contexte postopératoire ;*
- *Il ne semble pas exister de différences d'efficacité entre les GnRHa et la contraception œstroprogestatives en postopératoire. Toutefois, les données sont issues d'une méta-analyse de méthodologie limitée (NP 3).*

B. Impact du traitement hormonal sur la récidive postopératoire des lésions d'endométriose :

Chez les patientes opérées, une étude d'effectif très réduit rapporte les données d'une cœlioscopie de *second look* [28]. Toutes les autres études évaluent les récidives cliniquement et/ou échographiquement. Les lésions évaluées sont, comme chez les patientes non opérées, les endométriomes et les nodules de la CRV.

Dans ces études, l'effet du traitement médical est évalué sans tenir compte de l'induction ou non d'une aménorrhée ; la notion d'aménorrhée n'est pas décrite spécifiquement.

Les molécules évaluées sont plus nombreuses: GnRHa par voie injectable, COC en prise continue ou cyclique, progestatifs intra-utérins (système intra-utérin au lévonorgestrel 52mg (SIU au LNG 52 mg)), injectable (dépo-provera) ou intravaginal (danazol).

Deux méta-analyses, deux revues de la littérature, six essais cliniques, une étude de cohorte et six études rétrospectives sont décrites ci-dessous, regroupées par molécule.

L'intérêt d'un second type de traitement médical après un premier a été évalué dans deux études : COC en relais des GnRHa [80], COC ou SIU au LNG 52 mg après 3 mois de GnRHa [81].

L'impact de la durée du traitement a été évalué dans deux études sur les GnRHa [80, 82] et une étude sur les COC. Le délai avant récidive sous traitement ou après arrêt de celui-ci a été évalué dans deux études [61, 81].

a. *Contraception par œstroprogestatifs*

La revue de la littérature, depuis 2006, n'a pas retrouvé d'essais comparant différentes voies d'administration, doses ou différents *timings* d'administration. De même, aucun essai comparant les œstroprogestatifs aux GnRHa ni aux progestatifs par voie orale ou injectable n'a été retrouvé.

Comparaison contraception par œstroprogestatifs *versus* pas de traitement :

Une revue de la littérature avec méta-analyse de niveau de preuve 2 [83] a regroupé trois études de cohorte rétrospectives [80, 84, 85] et un essai randomisé [59] (NP2) qui ont comparé le traitement par COC en prise cyclique ou continue pendant 24 à 35 mois et l'abstention thérapeutique chez 965 patientes en postopératoire d'une chirurgie d'exérèse d'endométriome. Le critère de jugement était la prévention de la récurrence des endométriomes diagnostiquée en échographie. L'utilisation d'une COC sans interruption a permis une diminution de 88 % du risque de récurrence (8 % de récurrence *versus* 34 % en l'absence de traitement adjuvant), tandis qu'une utilisation irrégulière (soit pendant une partie de l'étude seulement ou de façon erratique) diminuait ce risque de 61 % seulement.

Une revue de la littérature de niveau de preuve 1 [66] rapporte sept études, parmi lesquelles deux essais contrôlés randomisés traitent de la prévention de la récurrence des endométriomes diagnostiquée en échographie, par un traitement par COC cyclique ou continue en postopératoire *versus* pas de traitement chez 70 [58] et 217 patientes [86]. Muzii 2000 [58] n'a pas retrouvé de différence en termes de récurrence des endométriomes et des douleurs confondues à 36 mois avec le traitement par COC cyclique pendant 6 mois en postopératoire (12,1 %) *versus* pas de traitement (17,4 %). Seracchioli *et al.* [86] trouvent une réduction de la récurrence des endométriomes à 24 mois par un traitement par COC pendant tout le suivi (récurrence de 8,2 % sous COC en continu et 14,7 % en prise cyclique *versus* 29 % sans traitement). 5,3 % des femmes sous COC cyclique et 5,5 % des femmes sous COC continue ont arrêté le traitement suite à des effets secondaires. Par ailleurs, cette revue rapporte aussi une étude de cohorte sur 277 patients [84]. Celle-ci a mis en évidence une réduction de la récurrence des endométriomes à 36 mois en postopératoire chez les femmes ayant pris un traitement par COC en prise cyclique pendant toute la durée du suivi (9 % de récurrence *versus* 56 % sans traitement). Concernant la durée du traitement chez les femmes ayant reçu en moyenne 6 mois de traitement postopératoire, le taux de récidive à 36 mois était de 49 %, alors que, dans le groupe exposé en moyenne 20 mois, ce taux était significativement plus faible (22 %). Cette étude ne permet pas, en revanche, d'analyser l'impact spécifique de ces différents traitements sur le délai avant rechute.

Une étude rétrospective de niveau de preuve 4 [80] a analysé la récurrence des endométriomes en postopératoire sous traitement par GnRHa pendant 3 à 6 mois, suivi ou non d'un traitement par COC cyclique. Cette analyse portait sur 362 patientes opérées d'une endométriose par cœlioscopie. La récurrence des endométriomes à 60 mois était plus faible dans le groupe traité par COC (6,1 %) que dans le groupe non traité par COC (43,3 %). Une différence entre les deux groupes a été mise en évidence dès 30 mois de suivi, avec 5,1 % de récurrence chez les utilisatrices de COC contre 17,1 % chez les non-utilisatrices.

Comparaison contraception par œstroprogestatifs *versus* placebo :

Un essai randomisée de niveau de preuve 2 avec analyse en intention de traiter [65] a comparé un placebo à un traitement par éthynil-estradiol 30 µg / gestodène 75 µg en continu pendant 6 mois sur la récurrence des endométriomes à 18 mois chez 129 patientes en postopératoire d'une résection d'endométriomes. Une récurrence des endométriomes a été observée chez 16,6 % des patientes sous placebo contre 15 % des patientes sous COC continue sans différences entre les groupes. 6,2 % des patientes sous COC en continu ont arrêté le traitement suite à des effets secondaires.

Comparaison de différentes molécules œstroprogestatives :

Un essai multicentrique en double aveugle de niveau de preuve 2 [87] a comparé l'abstention thérapeutique et le traitement par éthynil-estradiol 20µg / désogestrel 150 µg en continu, ou par éthynil-estradiol 20 µg / gestodène 75 µg en continu ou par une COC multiphasique contenant valérate d'œstradiol 2 mg / diénogest 2 mg. Une randomisation n'avait été réalisée que pour les trois groupes de traitement sans inclure le groupe sans traitement. Cette étude portait sur 168 patientes opérées d'une endométriose stade III ou IV avec résection d'endométriome. Le critère de jugement secondaire était la récurrence des endométriomes à l'échographie à 24 mois. Celle-ci était inférieure sous traitement par COC par rapport à l'abstention thérapeutique. Ainsi, une récurrence a été observé chez 74,7 % des patientes non traitées, 26,5 % sous éthynil-estradiol / désogestrel, 31,8 % sous éthynil-estradiol / gestodène, < 20,5 % sous valérate d'œstradiol / diénogest. De même, la taille des endométriomes était supérieure en l'absence de traitement, avec une différence de +1,2 et 1,3 cm par rapport au traitement par éthynil-estradiol / désogestrel ou éthynil-estradiol / gestodène. Aucune différence en termes de taille n'a été mise en évidence en fonction du type de COC. 8,5 % des utilisatrices de COC ont arrêté le traitement en raison d' effets secondaires, sans différences en fonction du type de progestatif.

Comparaison contraception par œstroprogestatifs continus *versus* cycliques :

Une méta-analyse de niveau de preuve 1 [69] a regroupé trois études dont deux essais randomisés [59, 88] et une étude de cohorte prospective [61]. Elle a comparé l'effet de la prise d'une COC en continu ou cyclique sur la récurrence des endométriomes, diagnostiquée à l'échographie, en postopératoire d'une exérèse d'endométriome par cœlioscopie. Cette méta-analyse regroupant 343 patientes n'a pas montré de différences significatives entre le traitement continu et cyclique (7 % de récurrence *versus* 13,9 %). L'abandon des traitements n'était pas statistiquement significatif sous COC cyclique ou continue.

Une étude de cohorte prospective de niveau de preuve 2 [61], sur 298 patientes ayant bénéficié d'une chirurgie de résection d'endométriose par cœlioscopie, a comparé l'efficacité d'un traitement postopératoire par COC (drospirénone / éthinyl-estradiol) en continu *versus* cyclique sur la récurrence des endométriomes, diagnostiquée à l'échographie. La durée moyenne du traitement était de 23 mois en schéma cyclique et 21 mois en continu, avec une fréquence d'arrêt du traitement plus élevée à 12 mois en continu (12 %) qu'en cyclique (8 %). La prise continue était associée à une plus faible récurrence des endométriomes (9,2 % *versus* 16,6 %), et le délai avant récidive était comparable dans les deux groupes

Une revue de la littérature sans méta-analyse de niveau de preuve 1/2 [89] a regroupé deux études [59, 61] analysant l'effet d'un traitement par COC en continu ou cyclique sur la récurrence des endométriomes, diagnostiquée à l'échographie, en postopératoire d'une chirurgie d'exérèse d'endométriose conservatrice. Dans l'étude de cohorte prospective de Vlahos *et al.* [61] incluse dans cette revue, la prise continue était associée à une plus faible récurrence des endométriomes (9,2 % *versus* 16,6 %). Un arrêt du traitement à 12 mois plus élevé en schéma continu (12 %) *versus* cyclique (8 %) a été constaté. L'essai randomisé de Seracchioli *et al.* [59] a comparé le traitement par COC (éthinyl-estradiol 20 µg / gestodène 75 µg) en continu ou cyclique chez 187 patientes ayant eu une endométriose stade III ou IV opérée. La récurrence des endométriomes était plus faible sous traitement continu (8,2 %) que sous traitement cyclique (14,7 %). Le diamètre moyen des endométriomes était également plus faible sous traitement en prise continu (1,71 cm) que cyclique (2,17cm). Le taux d'abandon était de 10,6 % sous COC

cyclique et 8,6 % sous COC continue, dont deux tiers dans chaque groupe pour des effets secondaires.

Comparaison contraception par œstroprogestatifs *versus* progestatifs :

Une étude rétrospective de niveau de preuve 4 [71] sur 92 patients ayant eu une chirurgie de résection d'endométriose stade I à IV a comparé l'effet du SIU au LNG52 mg par rapport au diénogest / valérate d'œstradiol en continu. Le critère de jugement principal était la récidive clinique (nodule de la CRV), échographique (endométriome) ou biologique sur le CA 125 à 12 et 24 mois. Aucune différence significative en termes de récidive n'a été mise en évidence entre les deux groupes avec, à 24 mois, 12,5 % de récidive sous diénogest / valérate d'œstradiol en continu, contre 20,5 % sous SIU au LNG 52 mg.

Une étude de cohorte rétrospective de niveau de preuve 4 [81] sur 99 patientes opérées d'une résection d'endométriomes par cœlioscopie pour une endométriose stade III ou IV, suivie d'un traitement par GnRHa (Leuprolide acétate) pendant 3 mois, a comparé l'efficacité d'un traitement par SIU au LNG 52 mg ou par une COC monophasique en prise cyclique pendant 17 mois. Le critère de jugement était la récurrence échographique des endométriomes. Aucune différence significative en termes de fréquence de la récurrence des endométriomes n'a été observée, avec 4,8 % sous SUI au LNG et 10,5 % sous COC cyclique. Une survie sans récidive plus longue de 1 mois (34,4 *versus* 33,4) a été mise en évidence dans le groupe ayant le SIU au LNG 52 mg.

AU TOTAL :

Chez les patientes opérées d'une endométriose, les données de la littérature montrent que :

- *Les COC limitent le risque de récidive des endométriomes opérés vs pas de traitement, sous contraception par œstroprogestatifs : les données comparant schéma continu et cyclique sont contradictoires (NP1/2) ;*
- *Une prise irrégulière diminue significativement moins le risque de récidive (NP2), que le schéma soit continu ou cyclique ;*
- *L'effet protecteur des COC est observé tant que le traitement est suivi ; il n'existe pas d'effet rémanent à distance (12 à 36 mois) de l'arrêt (NP1/2) ;*
- *Sous traitement, le délai moyen avant récidive ne diffère pas en fonction du schéma continu ou cyclique ;*
- *Les trois associations œstroprogestatives de troisième génération comparées entre elles (désogestrel / EE, gestodène / EE et diénogest / valérate E2) sont équivalentes (NP1/2). Il n'existe pas de données comparant les différentes générations de COP ;*
- *Comparées au SIU au lévonorgestrel, l'association diénogest / valérate E2 et les associations monophasiques en prise cyclique ne montrent pas de différence d'effet (NP4).*

b. *Progestatifs*

La revue de la littérature, depuis 2006, n'a pas retrouvé d'essai comparant différentes doses ou différents *timings* d'administration. De même, aucun essai comparant les progestatifs aux GnRHa n'a été retrouvé.

Comparaison de deux voies d'administration de progestatifs :

Un essai randomisé de niveau de preuve 2 [90] a comparé un traitement par SIU au LNG 52 mg à un traitement par injection trimestrielle de dépo-provera pendant 3 ans. Cet essai portait sur 30 patientes opérées d'une endométriose modérée ou sévère. Le critère de jugement principal était la récurrence échographique de l'endométriose. Aucune récurrence n'a été observée dans les

deux groupes tant que le traitement était pris. 6,7 % des patientes sous SUI au LNG (*spotting*) et 26 % des patients sous DMPA (*spotting* et baisse de la DMO) ont arrêté le traitement suite à des effets secondaires.

Comparaison contraception progestatifs *versus* COC :

Comme détaillé au paragraphe II.B.a, comparées au SIU au lévonorgestrel, l'association diénogest / valérate E2 et les associations monophasiques en prise cyclique ne montrent pas de différence d'effet (NP4).

Danazol

Un essai prospectif non contrôlé non randomisé de niveau de preuve 3 [75] a étudié l'efficacité du danazol par voie vaginale chez 21 patientes ayant une endométriose opérée avec une récurrence des douleurs. Un des critères de jugement principaux était la réduction des nodules de la CRV à 12 mois. Une diminution de 1,2 ml à 6 mois, soit 39 % du volume, et 1,9 ml à 12 mois, soit 61 %, a été observée. Le principal effet indésirable décrit était une irritation vaginale le premier mois chez quatre femmes, sans interruption du traitement.

AU TOTAL :

- *Quatre études seulement évaluant l'effet des progestatifs administrés par voie injectable (DMPA) intra-utérine (SIU au LNG 52 mg) ou intravaginale (danazol) sont disponibles dans la littérature récente. Il n'y a pas d'étude comparant progestatifs vs abstention ou placebo ;*
- *Il n'y a pas de différences de récidive des endométriomes entre SIU au LNG 52 mg et DMPA dans une étude de faible effectif montrant 100 % d'efficacité (NP2) ;*
- *Il n'y a pas de différences en termes de récidive des endométriomes opérés entre les patientes sous COC et sous SIU au LNG 52 mg (NP4) ;*
- *Une diminution du volume des nodules de la CRV est observée sous danazol par voie vaginale (NP3) ;*
- *Le rôle spécifique de la mise en aménorrhée n'est pas exploré.*

c. *Analogues agonistes de la GnRH (GnRHa) et récidive d'un endométriome*

La revue de la littérature depuis 2006 n'a pas retrouvé d'essai comparant différentes molécules GnRHa, ni différentes voies d'administration, doses ou différents *timings* d'administration. De même, aucun essai comparant les GnRHa aux œstroprogestatifs ou aux progestatifs n'a pu être identifié.

Comparaison GnRHa *versus* pas de traitement :

Une étude rétrospective de niveau de preuve 4 [82] a comparé l'efficacité de l'absence de traitement ou d'un traitement par GnRHa pris 3, 4 ou 6 mois chez 109 patientes opérées d'une endométriose stade III ou IV avec résection d'endométriome. Le critère de jugement principal était la prévention de la récurrence des endométriomes à 20 mois en moyenne, diagnostiquée à l'échographie. Une tendance à la réduction de la récurrence des endométriomes a été observée dans le groupe de traitement par GnRHa pendant 6 mois, avec une récurrence globale de 4,3 % contre 16,2 % sans traitement, 17,9 % après 3 mois de traitement et 28,6 % après 4 mois de traitement. Cependant, cette différence n'atteignait pas la significativité.

Comparaison GnRHa *versus* placebo :

Un essai randomisé de niveau de preuve 2 [62] a comparé un traitement par triptoréline 3,75 mg injectable mensuel pendant 3 mois au placebo chez 60 patientes opérées d'une endométriose stade III ou IV. Un des critères de jugement était la récurrence des endométriomes à 5 ans, diagnostiquée à l'échographie. Aucune différence entre les deux groupes n'a été montrée. Une récurrence a été observée chez 21 % des patientes sous GnRHa, contre 12,5 % des patientes sous placebo.

Un essai randomisé avec analyse en intention de traiter de niveau de preuve 1 [65] a comparé un placebo à des traitements par GnRHa (tryptoréline ou leuproréline mensuelle) pendant 6 mois chez 130 patientes en postopératoire d'une résection d'endométriomes. Le critère de jugement principal est la récurrence des endométriomes à 18 mois, diagnostiquée à l'échographie. Une absence de différences significatives entre les deux groupes a été observée sur la récurrence des endométriomes à 18 mois, avec 16,6 % de récurrence sous placebo contre 10,3 % sous GnRHa. 10,7 % des patientes sous GnRHa ont arrêté le traitement suite à des effets secondaires.

Comparaison de la durée de traitement des GnRHa :

Une étude rétrospective de niveau de preuve 4 [80] a analysé la récurrence des endométriomes sous traitement par GnRHa pendant 3 ou 6 mois. Cette analyse portait sur 187 patientes opérées d'endométriose par cœlioscopie. La récurrence des endométriomes à 60 mois différait d'environ 5 % entre les deux groupes (environ 45 % sous agonistes pendant 3 mois, contre environ 40 % sous agonistes pendant 6 mois) (chiffres extrapolés d'une courbe de Kaplan-Meyer). Cependant, cette différence n'était pas statistiquement significative.

Une étude rétrospective de niveau de preuve 4 [82] a comparé l'efficacité de l'absence de traitement ou d'un traitement par GnRHa pris 3, 4 ou 6 mois chez 109 patientes opérées d'une endométriose stade III ou IV avec résection d'endométriome. Le critère de jugement principal était la prévention de la récurrence des endométriomes à 20 mois en moyenne, diagnostiquée à l'échographie. Une tendance à la réduction de la récurrence des endométriomes a été observée dans le groupe de traitement par GnRHa pendant 6 mois, avec une récurrence globale de 4,3 % contre 16,2 % sans traitement, 17,9 % après 3 mois de traitement et 28,6 % après 4 mois de traitement. Cependant, ces différences n'atteignaient pas la significativité.

AU TOTAL :

Chez les femmes opérées d'une endometriose, il n'existe pas de preuve de l'efficacité des GnRHa pour prévenir la récidive d'un endométriome.

Tableau 1. Traitements avec AMM dans le traitement de l'endométriose

Molécule disponible en France (DCI) et dosage	Noms commerciaux	Dose pour l'AMM endométriose	Prix en Euros	Remboursement pas la Sécurité sociale
GnRHa				
Triptoréline 3 ou 11.25mg	Décapeptyl	3mg/28 jours 11.25 mg/3 mois	118.38/mois 338.89/trimestre	65%
Leuproréline 3.75 ou 11.25 mg	Enantone	3.75mg /28 jours ou 11.25 mg/3 mois	113.79/mois 330.36/trimestre	65%
Triptoréline 3.75 mg	Gonapeptyl	3.75mg /28 jours	119.10/mois	65%

Molécule disponible en France (DCI) et dosage	Noms commerciaux	Dose pour l'AMM endométriose	Prix en Euros	Remboursement pas la Sécurité sociale
Nafaréline 0.2mg/0.100ml	Synarel	0.4mg/jour	121.52 (8ml)	65%
Progestatifs				
Dydrogestérone 10mg	Duphaston	30mg/j	2.62 (10cp)	65%
Diénogest 2mg	Visanne	2mg/j	Non disponible	non
Chlormadinone 5 ou 10mg	Lutéran	10mg/j	1.5 (10cp de 5mg)	65%
Médrogestone 5mg	Colprone	5 à 15 mg/j	3.36 (20cp de 5mg)	65%
Médroxyprogestérone 250mg/5ml	Dépo-prodasone	150 à 250 mg/mois	3.41 (5ml)	65%
Danazol 200mg	Danatrol	400 à 800mg/j	39.43 (40gel)	65%

Références

[1] Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. N Engl J Med l2010;362: 2389-98.

[2] Touleimat S, Darwish B, Vassilieff M, Stochino Loi E, Hennetier C, Roman H. Abdominal wall endometriosis following cesarean section: a study of the growth rate of parietal endometriosis implants. Minerva Ginecol l2017.

[3] Fukuoka M, Kurihara M, Haga T, Ebana H, Kataoka H, Mizobuchi T, Tatsumi K. Clinical characteristics of catamenial and non-catamenial thoracic endometriosis-related pneumothorax. Respirology l2017;20: 1272-6.

[4] Nair SS, Nayar J. Thoracic Endometriosis Syndrome: A Veritable Pandora's Box. J Clin Diagn Res l2016;10: QR04-8.

[5] Nezhat C, Main J, Paka C, Nezhat A, Beygui RE. Multidisciplinary treatment for thoracic and abdominopelvic endometriosis. JSLS l2014;18.

[6] Subotic D, Mikovic Z, Atanasijadis N, Savic M, Moskovljevic D. Hormonal therapy after the operation for catamenial pneumothorax - is it always necessary? J Cardiothorac Surg l2016;11: 66.

[7] Soliman AM, Yang H, Du EX, Kelley C, Winkel C. The direct and indirect costs associated with endometriosis: a systematic literature review. Hum Reprod l2016;31: 712-22.

[8] Oppelt P, Chavtal R, Haas D, Reichert B, Wagner S, Muller A, Lermann JH, Renner SP. Costs of in-patient treatment for endometriosis in Germany 2006: an analysis based on the G-DRG-Coding. Gynecol Endocrinol l2012;28: 903-5.

[9] Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I, Brodszky V, Canis M, Colombo GL, DeLeire T, Falcone T, Graham B, Halis G, Horne A, Kanj O, Kjer JJ, Kristensen J, Lebovic D, Mueller M, Vigano P, Wullschleger M, D'Hooghe T. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. Hum Reprod l2012;27: 1292-9.

[10] Prast J, Oppelt P, Shamiyeh A, Shebl O, Brandes I, Haas D. Costs of endometriosis in Austria: a survey of direct and indirect costs. Arch Gynecol Obstet l2013;288: 569-76.

[11] CNGOF. RECOMMANDATIONS pour la PRATIQUE CLINIQUE : Prise en charge de l'endométriose l2006.

[12] Leyland N, Casper R, Laberge P, Singh SS. Endometriosis: diagnosis and management. J Obstet Gynaecol Can 32: S1-32.

[13] Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A, Prentice A, Saridogan E, Soriano D, Nelen W. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod l2014;29: 400-12.

[14] NICE. Endometriosis: diagnosis and management. l2017.

[15] HAS. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique - État des lieux. l2013.

[16] Leone Roberti Maggiore U, Remorgida V, Scala C, Tafi E, Venturini PL, Ferrero S. Desogestrel-only contraceptive pill *versus* sequential contraceptive vaginal ring in the treatment of rectovaginal endometriosis infiltrating the rectum: a prospective open-label comparative study. Acta Obstet Gynecol Scand l2014;93: 239-47.

[17] Fedele L, Bianchi S, Bocciolone L, Di Nola G, Franchi D. Buserelin acetate in the treatment of pelvic pain associated with minimal and mild endometriosis: a controlled study. Fertil Steril l1993;59: 516-21.

[18] Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, Vendola N, Marchini M, Crosignani PG. A gonadotropin-releasing hormone agonist *versus* a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. Fertil Steril l1993;60: 75-9.

[19] Ferrero S, Tramalloni D, Venturini PL, Remorgida V. Vaginal danazol for women with rectovaginal endometriosis and pain symptoms persisting after insertion of a levonorgestrel-releasing intrauterine device. Int J Gynaecol Obstet l2011;113: 116-9.

[20] Morotti M, Sozzi F, Remorgida V, Venturini PL, Ferrero S. Dienogest in women with persistent endometriosis-related pelvic pain during norethisterone acetate treatment. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol l2014;183: 188-92.

[21] Hornstein MD, Yuzpe AA, Burry KA, Heinrichs LR, Buttram VL, Jr., Orwoll ES. Prospective randomized double-blind trial of 3 *versus* 6 months of nafarelin therapy for endometriosis associated pelvic pain. Fertil Steril l1995;63: 955-62.

[22] Schlaff WD, Carson SA, Luciano A, Ross D, Bergqvist A. Subcutaneous injection of depot medroxyprogesterone acetate compared with leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. Fertil Steril l2006;85: 314-25.

[23] Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev l2010: CD008475.

[24] Bergqvist A, Bergh T, Hogstrom L, Mattsson S, Nordenskjold F, Rasmussen C. Effects of triptorelin *versus* placebo on the symptoms of endometriosis. Fertil Steril l1998;69: 702-8.

[25] Miller JD. Quantification of endometriosis-associated pain and quality of life during the stimulatory phase of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Am J Obstet Gynecol l2000;182: 1483-8.

[26] Davis L, Kennedy SS, Moore J, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev l2007: CD001019.

[27] Ferreira RA, Vieira CS, Rosa ESJC, Rosa-e-Silva AC, Nogueira AA, Ferriani RA. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on cardiovascular risk markers in patients with endometriosis: a comparative study with the GnRH analogue. Contraception l2010;81: 117-22.

[28] Gomes MK, Ferriani RA, Rosa e Silva JC, Japur de Sa Rosa e Silva AC, Vieira CS, Candido dos Reis FJ. The levonorgestrel-releasing intrauterine system and endometriosis staging. Fertil Steril l2007;87: 1231-4.

[29] Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, Hassan D, Rosa ESJC, Podgaec S, Bahamondes L. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. Hum Reprod l2005;20: 1993-8.

[30] Agarwal SK, Hamrang C, Henzl MR, Judd HL. Nafarelin *vs*. leuprolide acetate depot for endometriosis. Changes in bone mineral density and vasomotor symptoms. Nafarelin Study Group. J Reprod Med l1997;42: 413-23.

[31] Lemay A, Maheux R, Huot C, Blanchet J, Faure N. Efficacy of intranasal or subcutaneous luteinizing hormone-releasing hormone agonist inhibition of ovarian function in the treatment of endometriosis. Am J Obstet Gynecol l1988;158: 233-6.

[32] Dawood MY, Spellacy WN, Dmowski WP, Gambrell RD, Jr., Greenblatt RB, Girard Y, Lemay A, Mishell DR, Jr., Nagamani M, Pepperell RJ, *et al.* A comparison of the efficacy and safety of buserelin *vs* danazol in the treatment of endometriosis. Protocol 310 Study Group. Prog Clin Biol Res l1990;323: 253-67.

[33] Dmowski WP, Radwanska E, Binor Z, Tummon I, Pepping P. Ovarian suppression induced with Buserelin or danazol in the management of endometriosis: a randomized, comparative study. Fertil Steril l1989;51: 395-400.

[34] Sagsveen M, Farmer JE, Prentice A, Breeze A. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density. Cochrane Database Syst Rev l2003: CD001297.

[35] Wu D, Hu M, Hong L, Hong S, Ding W, Min J, Fang G, Guo W. Clinical efficacy of *add-back* therapy in treatment of endometriosis: a meta-analysis. Arch Gynecol Obstet l2014;290: 513-23.

[36] Fernandez H, Lucas C, Hedon B, Meyer JL, Mayenga JM, Roux C. One year comparison between two *add-back* therapies in patients treated with a GnRH agonist for symptomatic endometriosis: a randomized double-blind trial. Hum Reprod l2004;19: 1465-71.

[37] Sadler Gallagher J, Feldman HA, Stokes NA, Laufer MR, Hornstein MD, Gordon CM, DiVasta AD. The Effects of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Combined with *Add-back* Therapy on Quality of Life for Adolescents with Endometriosis: A Randomized Controlled Trial. J Pediatr Adolesc Gynecol l2016.

[38] DiVasta AD, Feldman HA, Sadler Gallagher J, Stokes NA, Laufer MR, Hornstein MD, Gordon CM. Hormonal *Add-back* Therapy for Females Treated With Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist for Endometriosis: A Randomized Controlled Trial. Obstet Gynecol l2015;126: 617-27.

[39] Agarwal SK, Daniels A, Drosman SR, Udoff L, Foster WG, Pike MC, Spicer DV, Daniels JR. Treatment of Endometriosis with the GnRHa Deslorelin and *Add-back* Estradiol and Supplementary Testosterone. Biomed Res Int l2015;2015: 934164.

[40] Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Hoshiai H, Terakawa N. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. Fertil Steril l2008;90: 1583-8.

[41] Taniguchi F, Enatsu A, Ota I, Toda T, Arata K, Harada T. Effects of low dose oral contraceptive pill containing drospirenone/ethinylestradiol in patients with endometrioma. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol l2015;191: 116-20.

[42] Mabrouk M, Solfrini S, Frasca C, Del Forno S, Montanari G, Ferrini G, Paradisi R, Seracchioli R. A new oral contraceptive regimen for endometriosis management: preliminary experience with 24/4-day drospirenone/ethinylestradiol 3 mg/20 mcg. Gynecol Endocrinol l2012;28: 451-4.

[43] Morotti M, Remorgida V, Venturini PL, Ferrero S. Progestogen-only contraceptive pill compared with combined oral contraceptive in the treatment of pain symptoms caused by endometriosis in patients with migraine without aura. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol l2014;179: 63-8.

[44] Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev l2012: CD002122.

[45] Overton CE, Lindsay PC, Johal B, Collins SA, Siddle NC, Shaw RW, Barlow DH. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of luteal phase dydrogesterone (Duphaston) in women with minimal to mild endometriosis. Fertil Steril l1994;62: 701-7.

[46] Trivedi P, Selvaraj K, Mahapatra PD, Srivastava S, Malik S. Effective post-laparoscopic treatment of endometriosis with dydrogesterone. Gynecol Endocrinol l2007;23 Suppl 1: 73-6.

[47] Telimaa S, Puolakka J, Ronnberg L, Kauppila A. Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. Gynecol Endocrinol l1987;1: 13-23.

[48] Vercellini P, De Giorgi O, Oldani S, Cortesi I, Panazza S, Crosignani PG. Depot medroxyprogesterone acetate *versus* an oral contraceptive combined with very-low-dose danazol for long-term treatment of pelvic pain associated with endometriosis. Am J Obstet Gynecol l1996;175: 396-401.

[49] Walch K, Unfried G, Huber J, Kurz C, van Trotsenburg M, Pernicka E, Wenzl R. Implanon *versus* medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis--a pilot study. Contraception l2009;79: 29-34.

[50] Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Portuese A, Raffaelli R. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. Fertil Steril l2001;75: 485-8.

[51] Broome M, Clayton J, Fotherby K. Enlarged follicles in women using oral contraceptives. Contraception l1995;52: 13-6.

[52] Bahamondes L, Hidalgo M, Petta CA, Diaz J, Espejo-Arce X, Monteiro-Dantas C. Enlarged ovarian follicles in users of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and contraceptive implant. J Reprod Med l2003;48: 637-40.

[53] Inki P, Hurskainen R, Palo P, Ekholm E, Grenman S, Kivela A, Kujansuu E, Teperi J, Yliskoski M, Paavonen J. Comparison of ovarian cyst formation in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system *vs*. hysterectomy. Ultrasound Obstet Gynecol l2002;20: 381-5.

[54] Hidalgo MM, Lisondo C, Juliato CT, Espejo-Arce X, Monteiro I, Bahamondes L. Ovarian cysts in users of Implanon and Jadelle subdermal contraceptive implants. Contraception l2006;73: 532-6.

[55] Vercellini P, Eskenazi B, Consonni D, Somigliana E, Parazzini F, Abbiati A, Fedele L. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update l2010;17: 159-70.

[56] Ferrero S, Leone Roberti Maggiore U, Scala C, Di Luca M, Venturini PL, Remorgida V. Changes in the size of rectovaginal endometriotic nodules infiltrating the rectum

during hormonal therapies. Arch Gynecol Obstet l2013;287: 447-53.

[57] Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Pietropaolo G, Pasin R, Crosignani PG. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. Fertil Steril l2003;80: 560-3.

[58] Muzii L, Marana R, Caruana P, Catalano GF, Margutti F, Panici PB. Postoperative administration of monophasic combined oral contraceptives after laparoscopic treatment of ovarian endometriomas: a prospective, randomized trial. Am J Obstet Gynecol l2000;183: 588-92.

[59] Seracchioli R, Mabrouk M, Frasca C, Manuzzi L, Montanari G, Keramyda A, Venturoli S. Long-term cyclic and continuous oral contraceptive therapy and endometrioma recurrence: a randomized controlled trial. Fertil Steril l2010;93: 52-6.

[60] Seracchioli R, Mabrouk M, Frasca C, Manuzzi L, Savelli L, Venturoli S. Long-term oral contraceptive pills and postoperative pain management after laparoscopic excision of ovarian endometrioma: a randomized controlled trial. Fertil Steril l2010;94: 464-71.

[61] Vlahos N, Vlachos A, Triantafyllidou O, Vitoratos N, Creatsas G. Continuous *versus* cyclic use of oral contraceptives after surgery for symptomatic endometriosis: a prospective cohort study. Fertil Steril l2013;100: 1337-42.

[62] Loverro G, Carriero C, Rossi AC, Putignano G, Nicolardi V, Selvaggi L. A randomized study comparing triptorelin or expectant management following conservative laparoscopic surgery for symptomatic stage III-IV endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol l2006;136: 194-8.

[63] Gong L, Zhang S, Han Y, Long Q, Zou S, Cao Y. Initiation of GnRH agonist treatment on 3-5 days postoperatively in endometriosis patients: a randomized controlled trial. J Clin Pharmacol l2015;55: 848-53.

[64] Wu L, Wu Q, Liu L. Oral contraceptive pills for endometriosis after conservative surgery: a systematic review and meta-analysis. Gynecol Endocrinol l2013;29: 883-90.

[65] Sesti F, Capozzolo T, Pietropolli A, Marziali M, Bollea MR, Piccione E. Recurrence rate of endometrioma after laparoscopic cystectomy: a comparative randomized trial between post-operative hormonal suppression treatment or dietary therapy *vs*. placebo. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol l2009;147: 72-7.

[66] Seracchioli R, Mabrouk M, Manuzzi L, Vicenzi C, Frasca C, Elmakky A, Venturoli S. Post-operative use of oral contraceptive pills for prevention of anatomical relapse or symptom-recurrence after conservative surgery for endometriosis. Hum Reprod l2009;24: 2729-35.

[67] Sesti F, Pietropolli A, Capozzolo T, Broccoli P, Pierangeli S, Bollea MR, Piccione E. Hormonal suppression treatment or dietary therapy *versus* placebo in the control of painful symptoms after conservative surgery for endometriosis stage III-IV. A randomized comparative trial. Fertil Steril l2007;88: 1541-7.

[68] Vercellini P, Barbara G, Somigliana E, Bianchi S, Abbiati A, Fedele L. Comparison of contraceptive ring and patch for the treatment of symptomatic endometriosis. Fertil Steril l2010;93: 2150-61.

[69] Muzii L, Di Tucci C, Achilli C, Di Donato V, Musella A, Palaia I, Panici PB. Continuous *versus* cyclic oral contraceptives after laparoscopic excision of ovarian endometriomas: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol l2016;214: 203-11.

[70] Cheewadhanaraks S, Choksuchat C, Dhanaworavibul K, Liabsuetrakul T. Postoperative depot medroxyprogesterone acetate *versus* continuous oral contraceptive pills in the treatment of endometriosis-associated pain: a randomized comparative trial. Gynecol Obstet Invest l2012;74: 151-6.

[71] Morelli M, Sacchinelli A, Venturella R, Mocciaro R, Zullo F. Postoperative administration of dienogest plus estradiol valerate *versus* levonorgestrel-releasing intrauterine device for prevention of pain relapse and disease recurrence in endometriosis patients. J Obstet Gynaecol Res l2013;39: 985-90.

[72] Razzi S, Luisi S, Ferretti C, Calonaci F, Gabbanini M, Mazzini M, Petraglia F. Use of a progestogen only preparation containing desogestrel in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol l2007;135: 188-90.

[73] Vercellini P, Frattaruolo MP, Somigliana E, Jones GL, Consonni D, Alberico D, Fedele L. Surgical *versus* low-dose progestin treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia II: effect on sexual functioning, psychological status and health-related quality of life. Hum Reprod l2013;28: 1221-30.

[74] Vercellini P, Somigliana E, Consonni D, Frattaruolo MP, De Giorgi O, Fedele L. Surgical *versus* medical treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia: I. Effect on pain during intercourse and patient satisfaction. Hum Reprod l2012;27: 3450-9.

[75] Razzi S, Luisi S, Calonaci F, Altomare A, Bocchi C, Petraglia F. Efficacy of vaginal danazol treatment in women with recurrent deeply infiltrating endometriosis. Fertil Steril l2007;88: 789-94.

[76] Abou-Setta AM, Houston B, Al-Inany HG, Farquhar C. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. Cochrane Database Syst Rev l2013: CD005072.

[77] Lan S, Ling L, Jianhong Z, Xijing J, Lihui W. Analysis of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis. J Int Med Res l2013;41: 548-58.

[78] Bayoglu Tekin Y, Dilbaz B, Altinbas SK, Dilbaz S. Postoperative medical treatment of chronic pelvic pain related to severe endometriosis: levonorgestrel-releasing intrauterine system *versus* gonadotropin-releasing hormone analogue. Fertil Steril l2011;95: 492-6.

[79] Tanmahasamut P, Rattanachaiyanont M, Angsuwathana S, Techatraisak K, Indhavivadhana S, Leerasiri P. Postoperative levonorgestrel-releasing intrauterine system for pelvic endometriosis-related pain: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol l2012;119: 519-26.

[80] Lee DY, Bae DS, Yoon BK, Choi D. Post-operative cyclic oral contraceptive use after gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment effectively prevents endometrioma recurrence. Hum Reprod l2010;25: 3050-4.

[81] Cho S, Jung JA, Lee Y, Kim HY, Seo SK, Choi YS, Lee JS, Lee BS. Postoperative levonorgestrel-releasing intrauterine system *versus* oral contraceptives after gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for

preventing endometrioma recurrence. Acta Obstet Gynecol Scand l2014;93: 38-44.

[82] Jee BC, Lee JY, Suh CS, Kim SH, Choi YM, Moon SY. Impact of GnRH agonist treatment on recurrence of ovarian endometriomas after conservative laparoscopic surgery. Fertil Steril l2009;91: 40-5.

[83] Vercellini P, S DEM, Somigliana E, Buggio L, Frattaruolo MP, Fedele L. Long-term adjuvant therapy for the prevention of postoperative endometrioma recurrence: a systematic review and meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand l2012;92: 8-16.

[84] Vercellini P, Somigliana E, Daguati R, Vigano P, Meroni F, Crosignani PG. Postoperative oral contraceptive exposure and risk of endometrioma recurrence. Am J Obstet Gynecol l2008;198: 504 e1-5.

[85] Takamura M, Koga K, Osuga Y, Takemura Y, Hamasaki K, Hirota Y, Yoshino O, Taketani Y. Post-operative oral contraceptive use reduces the risk of ovarian endometrioma recurrence after laparoscopic excision. Hum Reprod l2009;24: 3042-8.

[86] Seracchioli R, Mabrouk M, Frasca C, Manuzzi L, Montanari G, Keramyda A, Venturoli S. Long-term cyclic and continuous oral contraceptive therapy and endometrioma recurrence: a randomized controlled trial. Fertil Steril l2008;93: 52-6.

[87] Cucinella G, Granese R, Calagna G, Svelato A, Saitta S, Tonni G, De Franciscis P, Colacurci N, Perino A. Oral contraceptives in the prevention of endometrioma recurrence: does the different progestins used make a difference? Arch Gynecol Obstet l2013;288: 821-7.

[88] Muzii L, Maneschi F, Marana R, Porpora MG, Zupi E, Bellati F, Angioli R, Benedetti Panici P. Oral estroprogestins after laparoscopic surgery to excise endometriomas: continuous or cyclic administration? Results of a multicenter randomized study. J Minim Invasive Gynecol l2011;18: 173-8.

[89] Zorbas KA, Economopoulos KP, Vlahos NF. Continuous *versus* cyclic oral contraceptives for the treatment of endometriosis: a systematic review. Arch Gynecol Obstet l2015;292: 37-43.

[90] Wong AY, Tang LC, Chin RK. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) and Depot medroxyprogesterone acetate (Depoprovera) as long-term maintenance therapy for patients with moderate and severe endometriosis: a randomised controlled trial. Aust N Z J Obstet Gynaecol l2010;50: 273-9.

10. Antalgiques et alternatives thérapeutiques non médicamenteuses pluridisciplinaires.

… Ou l'évidente absence d'évidences

RPC CNGOF HAS 2017

Recherche documentaire

La recherche a été limitée aux publications en langue française et anglaise. Elle a porté sur la période du 01/01/2006 au 31/12/2016. Une veille a été réalisée jusqu'en février 2017. Lorsque nécessaire, la recherche bibliographique a été étendue au-delà de la période des 10 années lorsqu'aucun résultat n'était obtenu sur la période des 10 ans. Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

Les ressources bibliographiques concernant les bases introductives ont été constituées à partir des recommandations des sociétés savantes (Société française d'étude et traitement de la douleur (SFETD), Société française d'anesthésie réanimation (SFAR)) et de la Haute Autorité de Santé (HAS). La base *Pubmed* a été exploitée, avec les mots clés suivant : *pathophysiology of pain*, *chronic pain*, *neuropathic pain*, *evaluation*, *quality of life*, *postoperative pain* AND *endometriosis* OR *dysmenorrhea* OR *pelvic pain*. La base *Science Direct* a été utilisée pour les ressources en français avec les mêmes mots clés.

La recherche bibliographique concernant les thérapeutiques a été effectuée sur les bases *Pubmed* et *Embase* avec pour filtres : étude clinique, randomisée contrôlée, humaine, dans les 10 précédentes années. Les méta-analyses de la base *Cochrane* ont été exploitées.

Les mots clés utilisés ont été :

pain treatment, complementary treatment, paracetamol, acetaminophen, tramadol, nsaids opioids, pentoxiphylline, melatonine, valproïc acid, cannabinoids acupuncture, diet, herbal therapy, aromatherapy, hypnosis, mindfulness, psychotherapy, manual therapy, physical therapy, spinal manipulation, transcutaneus electrical nerve stimulation, AND endometriosis OR dysmenorrhea OR pelvic pain.

1 Introduction

Quelle expression de la douleur liée à l'endométriose ?

1.1 Définitions :

Selon l'*International Association for the Study of Pain* (IASP), la douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable réelle ou potentielle ou exprimée en termes de tel dommage (1). Cette définition introduit et admet implicitement la dimension cognitivo-comportementale impliquée dans la genèse et le maintien des phénomènes douloureux, quelle qu'en soit l'origine (2). La douleur reste un phénomène somato-psychique, ces deux dimensions étant indéfectibles, et répond à un modèle bio-psycho-social (3).

Par la récurrence des algies pelviennes épisodiques (dysménorrhées, dyspareunies, dyschésies) et la possible permanence de douleurs en période inter-menstruelle, la symptomatologie douloureuse évoluant chez des patientes porteuses d'endométriose entre dans le cadre des syndromes douloureux chroniques. (2) (4), ce qui impose des prises en charge adaptées aux douleurs aiguës et au syndrome douloureux chronique. (5). L'existence et l'intensité d'une douleur aiguë spontanée ou postopératoire sont prédictives d'une chronicisation de la douleur (6) (7) (NP4).

1.2 Physiopathologie :

L'étude des mécanismes physiopathologiques à l'origine des douleurs de l'endométriose permet d'évoquer, sur des bases robustes, qu'il existe une dimension neuropathique (par lésions nerveuses) (8) (9) (NP2) associée à la dimension inflammatoire et à l'excès de nociception pour comprendre la genèse des algies pelviennes de l'endométriose (10) (NP2). Les mécanismes de sensibilisation et de chronicisation pourraient expliquer la permanence ou la récurrence des douleurs. L'endométriose est à l'origine d'une sensibilisation centrale inductrice d'une hyperalgésie à distance des lésions d'endométriose (11) (NP2). Un déséquilibre entre système d'inhibition et système facilitateur de la nociception est constaté dans les douleurs viscérales, avec des conséquences négatives durables sur l'état physiologique général (12) (13) (NP2).

La récurrence des douleurs liées à une endométriose impose de considérer ces douleurs comme un syndrome douloureux chronique répondant à un modèle bio-psycho-social sous-tendu par des mécanismes physiopathologiques inflammatoires, neuropathiques amenant à une sensibilisation neuronale.

1.3 Fréquence :

Il existe, chez les patientes porteuses d'endométriose, des algies pelviennes d'intensité, rythme, fréquence et expression très variés, sans que la relation entre douleur pelvienne et endométriose ne soit clairement établie (14) (15). Schliep *et al.* ont pu constater l'existence d'algies pelviennes chroniques chez 44,2 % des femmes porteuses d'une endométriose référencée par visualisation cœlioscopique sans analyse histologique des lésions (16). Parallèlement, des douleurs pelviennes chroniques étaient évoquées par 30,2 % des femmes, sans lésion pelvienne découverte par laparoscopie. L'association endométriose et douleur pelviennes n'est pas systématique. Si Howard estime que 33 % des femmes porteuses d'endométriose présentent des douleurs pelviennes chroniques (17) (18) (NP4), Guo rappelle que l'hétérogénéité des données impose la plus grande prudence quant au calcul de prévalence des douleurs dans l'endométriose (19). Il n'y a pas de parallélisme anatomo-clinique entre intensité des douleurs perçues et l'importance, la localisation des lésions d'endométriose constatées anatomiquement et l'intensité des douleurs (20) (NP4), alors qu'il peut exister un lien entre désignation topographique de la douleur par les patientes et localisation lésionnelle (15).

1.4 Comorbidités :

La symptomatologie algique abdominale présente dans l'endométriose a des conséquences cognitivo-comportementales et sociales importantes (21). S'il existe des résultats contradictoires en ce qui concerne le lien causal entre endométriose non douloureuse et dépression et/ou anxiété (22) (23) (24), la douleur pelvienne est associée à une majoration de l'incidence de dépression et de l'anxiété (25) (26) (27). Il faut rappeler que douleur chronique et désordres de santé mentale sont communs dans la population générale, et les études épidémiologiques suggèrent qu'un rapport bidirectionnel existe entre ces deux conditions (28) (NP4). Un catastrophisme important évalué avant des recours thérapeutiques chirurgicaux ou médicaux en diminue l'efficacité à un an (29) (NP4).

Les conséquences de l'endométriose en termes de qualité de vie semblent importantes. Mais les méthodologies des études reprises dans la revue de Culley *et al.* sont très disparates (30). De Graaff *et al.* ont réalisé une étude observationnelle multicentrique internationale dont l'analyse confirmait l'impact de l'endométriose à toutes ses phases sur la qualité de vie évaluée par le *Medical Outcome Study Short Form 36v2* (SF36). Toutes les dimensions de la qualité de vie liée à la santé étaient altérées (fonctionnement physique, limitation physique, douleur physique, santé générale, vitalité, fonctionnement social, limitation émotionnelle, santé mentale) (31) (NP4).

La symptomatologie douloureuse chronique de l'endométriose évolue dans un contexte thymique pouvant influencer les résultats des traitements entrepris.

1.5 Conséquences thérapeutiques :

Le traitement chirurgical efficace sur les douleurs à 3, 6 et 12 mois n'en garantit pas systématiquement la disparition (32) (NP1). Dans une étude prospective de cohorte, Abott *et al.* ont pu montrer que si le traitement chirurgical coelioscopique des lésions d'endométriose améliorait la symptomatologie douloureuse à 2 à 5 ans chez 67 % des patientes, il persistait des manifestations plus intenses chez 25 % des 135 sujets évalués, 8 % n'avaient pas observé de changement de la symptomatologie. À noter qu'entre l'opération et l'évaluation à distance, 62 % des patientes avaient reçu un traitement antalgique ou hormonal non référencé dans l'étude (33) (NP4). Il est souhaitable de s'interroger sur les résultats obtenus, dans une étude manquant de puissance, par Jarrell *et al.,* qui, après avoir réalisé des laparoscopies avec ou sans excision de lésion d'endométriose, ont pu constater une amélioration durable de la douleur dans les groupes excision et laparoscopie factice (34) (NP4).

Comme après toute opération chirurgicale, des douleurs chroniques postopératoires persistant plus de 3 mois sans lien avec la pathologie initiale peuvent apparaître (35) (36) (37). Les adhérences, les cicatrices de laparotomie ou de cœlioscopie sont parfois à l'origine de douleurs, sans qu'un lien de causalité ne soit clairement établi entre adhérences et douleurs pelviennes (38). Les douleurs cicatricielles sont le plus souvent liées aux lésions nerveuses inhérentes à la chirurgie et sont alors définies comme neuropathiques (39) (NP4).

Les conséquences des traitements médicaux de l'endométriose en termes de douleurs induites ne sont pas évaluées.

Quelle évaluation de la douleur de l'endométriose faut-il proposer ?

1.6 Évaluation :

La douleur chronique liée à une endométriose devrait donc être évaluée dans ses multiples dimensions grâce à des outils adaptés. Si la Haute Autorité de Santé recommande l'usage de multiples outils (mesure de l'intensité, mesure du contexte anxio-dépressif, mesure des répercussions comportementales, mesure de la qualité de vie liées à la douleur) pour l'évaluation de la douleur chronique (40) (41), l'évaluation de la douleur de l'endométriose reste cantonnée à

une évaluation de l'intensité des symptômes algiques sans analyse qualitative de la symptomatologie douloureuse, sans contextualisation des manifestations douloureuses ou autres.

L'évaluation quantitative de l'intensité douloureuse peut être réalisée par échelle visuelle analogique (EVA) , échelle numérique (EN), échelle verbale simple (EVS) (42) (43) (44). Ces échelles sont globales, unidimensionnelles et peuvent être utilisées pour quantifier individuellement tous les types de douleur (dyspareunie, dyschésie, cystalgie, par exemple). Ces échelles sont individuelles et permettent de retracer l'évolution de la symptomatologie chez un même sujet.

Une évaluation de l'expression symptomatique de la douleur peut être faite par des questionnaires de qualificatifs. En France, le questionnaire douleur Saint-Antoine dans sa forme abrégée (QDSA abrégé) est recommandé (40). Quinze items descriptifs de sensation douloureuse et du contexte affectif sont cotés dans leur intensité de 0 (absent) à 4 (intense). Les recherches bibliographiques n'ont pas permis de découvrir une utilisation de ce questionnaire pour évaluer la symptomatologie douloureuse des patientes porteuses d'endométriose.

L'intérêt du dépistage des douleurs neuropathiques liées à l'endométriose n'a pas été évalué. Des questionnaires spécifiques existent. En France, le questionnaire douleur neuropathique en quatre questions (DN4) évalue par l'interrogatoire la présence de sept signes habituellement retrouvés dans les douleurs neuropathiques ; trois signes complémentaires sont recherchés par l'examen clinique et nécessitent l'intervention du praticien. Un seuil de quatre réponses positives sur dix permet un dépistage des douleurs neuropathiques chez 89,9 % des patients, avec une sensibilité de 82,9 % et une spécificité de 89,9 %. La forme interview du DN4 se cantonnant aux sept questions d'interrogatoire, a, pour un seuil égal ou supérieur à 3 sur 10, une sensibilité de 78 %, avec une spécificité de 81,2 %, et identifie 79,5 % des patients (45). Whitaker *et al.* ont évalué, avec le DN4, la présence de caractéristiques neuropathiques qu'ils retrouvaient chez 35 % des femmes souffrant de douleurs pelviennes chroniques (46). Le DN4 est également utilisé pour le dépistage des douleurs neuropathiques postopératoires (47) (48–50). L'intérêt du dépistage, par le DN4, des douleurs chroniques neuropathiques postopératoires n'a pas été évalué dans l'endométriose.

La Haute Autorité de Santé recommande d'évaluer le contexte anxieux ou dépressif lié aux manifestations algiques chroniques (40). L'échelle *Hospital Anxiety Depression* (HAD), validée en français, est constituée de sept questions évaluant l'anxiété et de sept questions évaluant la dépression. Chaque item est coté de 0 à 3. Un score compris entre 8 et 10 indique la présence d'une symptomatologie modérée ; lorsque le score est supérieur à 10, il peut être suspecté une symptomatologie sévère (51–53). L'intérêt de l'échelle HAD n'a pas été évalué dans un contexte d'endométriose.

La permanence ou la récurrence de douleurs pelviennes altère la qualité de vie. Une évaluation par des questionnaires spécifiques de l'endométriose peut avoir son intérêt. L'adaptation française de l'*Endometriosis Health Profile 5* (EHP 5) a été réalisée, mais l'évaluation psychométrique n'est pas encore disponible (54). Le questionnaire européen d'évaluation de la qualité de vie en cinq questions peut être utilisé ; la traduction est validée ; les qualités psychométriques sont connues (55). Touboul *et al.* ont eu recours à l'EQ-5d dans une version à trois niveaux de cotation pour chaque item et ont constaté la corrélation entre intensité des symptômes de l'endométriose et altération de la qualité de vie (56). Le questionnaire EQ 5d à trois niveaux manquant de sensibilité, une version à cinq niveaux de cotation existe, mais aucune étude utilisant ce questionnaire dans l'endométriose n'a encore été publiée. Les questionnaires *36-item short-form health survey* (SF-36) et sa forme abrégée (SF 12) en douze items sont très habituellement utilisés pour évaluer la qualité de vie et ont montré des qualités psychométriques satisfaisantes (57,58). Le SF-36 a fait l'objet d'une validation dans l'endométriose (59).

Il est important de se rappeler que tous les résultats sont soumis au contexte dans lequel les questionnaires d'évaluation réalisés ont été complétés. En conséquence, l'impression de changement par rapport à un état antérieur peut être un critère complémentaire d'évaluation

d'efficacité d'un traitement (44). L'utilisation du *Clinical Global Impression* (CGI) propose le choix entre sept items pour caractériser le changement ressenti par rapport à un état antérieur (1 vraiment très amélioré, 2 très amélioré, 3 amélioré, 4 sans changement, 5 aggravé, 6 très aggravé, 7 vraiment très aggravé). Cette échelle est recommandée pour évaluer l'efficacité des traitements antalgiques (60).

L'évaluation de la symptomatologie douloureuse liée à l'endométriose passe par l'utilisation des échelles globales de mesure de l'intensité (EN) et des conséquences comportementales de la maladie. Des questionnaires spécifiques de dépistage des douleurs neuropathiques (DN4), d'évaluation de la qualité de vie (EQ5d), d'évaluation du contexte anxio-dépressif (HAD), de soulagement (CGI) devraient être intégrés à l'évaluation globale d'une douleur liée à l'endométriose.

2 Quelles sont les thérapeutiques antalgiques efficaces en cas d'endométriose ?

2.1 Traitements antalgiques conventionnels

Selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), il existe trois niveaux d'antalgiques (non opioïdes, opioïdes faibles, opioïdes forts). Cette classification est basée sur la puissance supposée des traitements et a été proposée pour la prise en charge des douleurs d'origine néoplasique selon l'intensité de la douleur ressentie. Des millions de professionnels de santé utilisent très largement cette classification pour toutes douleurs aiguës ou chroniques (61).

2.1.1 Palier I : non opioïdes

2.1.1.1 Le *paracétamol :* antalgique de première intention largement prescrit, largement consommé, mais aucune étude ne permet d'en recommander l'usage dans l'endométriose.

2.1.1.2 *Le néfopam :* antalgique injectable proposé dans le traitement des douleurs aiguës ; n'a fait l'objet d'aucune étude, ce qui ne permet pas de le recommander dans l'endométriose.

2.1.1.3 *Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).* Les AINS comparés au placebo sont efficaces sur la dysménorrhée primaire (OR 4,37, 95 % IC 3,76-5,9) (62) (NP1). Le naproxéne (63) (NP1), le diclofénac (Iacovides, Baker & Avidon, 2014) (NP2), l'ibuproféne (Corson & Bolognese, 1978) (NP2) sont efficaces sans différences d'efficacité entre les AINS.

L'efficacité des AINS pour la prise en charge de la douleur de l'endométriose a été évaluée dans une méta-analyse *Cochrane* de 2009 reprenant un seul travail incluant 24 femmes dont les résultats de 20 d'entre elles ont été exploités. Les auteurs du travail mentionnaient une diminution significative de la douleur chez 83 % des cas de douleurs menstruelles par le naproxène et de 41 % par le placebo (p = .008) (64). La revue *Cochrane* quant à elle concluait à une efficacité du naproxéne comparable à celle du placebo (OR 3,27 IC 95 % 0,61-17,69). Il ne semblait pas y avoir de bénéfices sur le recours antalgique complémentaire (65) (NP2). Un inhibiteur spécifique COX 2 retiré du commerce a montré son efficacité dans la prise en charge de la douleur de l'endométriose (66).

Il n'a pas été retrouvé d'autres études randomisées *versus* placebo réalisées dans les 10 dernières années.

Il est souhaitable d'attirer l'attention sur les possibles surconsommations par le recours aux AINS prescrits et aux AINS obtenus sans prescription (67). Il est important de rappeler que les AINS ont des effets secondaires importants (68).

La prescription d'AINS au long cours n'est pas recommandée, car ils ont des effets secondaires importants gastriques et rénaux (Grade B).

2.1.2 Palier II : opioïdes faibles

Si les potentialités antalgiques de la codéine seule ou en association, du tramadol seul ou en association sont bien connues, aucune étude ne permet d'en préciser l'efficacité dans la prise en charge de la douleur de l'endométriose.

2.1.3 Palier III : opioïdes forts

Le recours aux opioïdes forts est-il possible ? Aucune ressource bibliographique explorée n'a permis d'évaluer l'intérêt du recours aux opioïdes forts pour la prise en charge de la douleur liée à l'endométriose. Le recours aux opioïdes forts peut être envisagé comme pour toute douleur aiguë d'intensité sévère. La répétition des épisodes algiques impliquant la chronicité contre-indique *a priori* le recours aux opioïdes, qui ne peut être envisagé que selon les modalités définies par la SFETD ("recos_opioides_forts_sfetd_version_longue.compressed.pdf," n.d.)

2.2 Thérapeutiques utilisées dans le traitement des douleurs neuropathiques

Une origine neuropathique peut partiellement expliquer les douleurs pelviennes chroniques et la permanence de douleurs postopératoires. Si elle est avérée, la dimension neuropathique de la douleur doit faire l'objet d'un traitement spécifique (69).

2.2.1 Antiépileptiques Antidépresseurs

Aucune étude n'a été réalisée sur le recours à la gabapentine ou aux antidépresseurs tricycliques dans l'endométriose. Une étude prospective ouverte compare la gabapentine (groupe 1 N = 20) à l'amitriptyline (groupe 2 N = 20) et à l'association des deux substances (groupe 3 N = 16) dans le traitement des douleurs pelviennes chroniques. Une diminution significative de l'intensité de la douleur mesurée par échelle visuelle analogique était observée dans les trois groupes dès le premier mois, se majorait jusqu'au troisième mois pour se stabiliser ensuite jusqu'à 24 mois (70) (NP2). La gabapentine semblait globalement modérément plus efficace de 6 à 24 mois (-1,50 IC 95 % -2,06 à -0,94 N = 40) (71) (NP2).

La mise en place d'un traitement par antiépileptiques ou antidépresseurs pour la prise en charge de la dimension neuropathique des douleurs liées à l'endométriose ne pourrait se justifier qu'après une évaluation rigoureuse permettant de suspecter une origine physiopathologique neuropathique de la douleur. La gabapentine et l'amitriptyline ont un intérêt dans le traitement de douleurs pelviennes chroniques (NP2/3), mais n'ont pas été évaluées spécifiquement dans l'endométriose douloureuse.

2.3 Les thérapeutiques alternatives et complémentaires

Quels recours possibles aux thérapeutiques complémentaires ?

Un peu moins de 51 % des 699 sujets d'une cohorte de femmes américaines de 35 à 51 ans présentant des douleurs chroniques pelviennes d'origine non néoplasique ont eu recours à des thérapeutiques complémentaires et alternatives dans l'année précédant l'inclusion (2004-2008) (grade C) (72). L'usage des thérapeutiques complémentaires et alternatives chez les 7 427 femmes réunies en 2012 dans une cohorte australienne et souffrant de douleurs pelviennes menstruelles est différent selon la symptomatologie douloureuse. Les 3,7 % de femmes porteuses d'endométriose ont plus volontiers recours aux acupuncteurs OR 1,79 IC95% (1,26-2,56), aux masseurs OR 1,48 IC 95 % (1,14-1,92), au yoga et à la méditation OR 1,80 IC 95 % (1,37-2,38), aux traitements par vitamines et oligoéléments OR 1,72 IC 95 % (1,24-2,38) (NP2) (73).

2.3.1 Traitements complémentaires pharmacologiques

2.3.1.1 *Mélatonine* : administrée par voie orale pendant 8 semaines à la dose de 10 mg/j, la mélatonine diminue l'intensité de la douleur liée à l'endométriose (dysménorrhée et dyspareunie) de 39,8 % (IC 95 % 12,88-43,01 %). La consommation d'antalgiques complémentaires (paracétamol, tramadol, codéine, ibuprofène) est, selon les auteurs, diminuée de 80 % pendant la durée de l'étude réalisée chez 36 patientes. Aucune mention de l'évolution au-delà des 8 semaines de traitement n'a été donnée (74) (NP4).

2.3.1.2 *Cannabis* : le cannabis n'a pas fait l'objet d'études dans le traitement des douleurs liées à l'endométriose ou aux dysménorrhées. Malgré la popularité du cannabis, il n'existe aucun élément de preuve disponible corroborant l'idée que les bénéfices du cannabis en condition médicale l'emportent nettement sur les risques encourus (75).

Mélatonine et cannabis n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché pour le traitement des douleurs induites ou non par l'endométriose.

2.3.2 Régimes, compléments alimentaires, phytothérapie

Les régimes alimentaires, la phytothérapie peuvent-ils être un recours antalgique sur la douleur de l'endométriose ?

2.3.2.1 *Supplémentation par antioxydants*

Le stress oxydatif pourrait jouer un rôle dans le développement et la progression de l'endométriose (81) (NP4). L'expression des antioxydants enzymatiques et non enzymatiques est réduite dans les cellules endométriales des patientes développant une endométriose (82). Une supplémentation alimentaire en agents antioxydants a été proposée pour diminuer les conséquences algiques de l'endométriose. Un groupe de 46 femmes a reçu quotidiennement 1 200 UI de vitamine E associée à 1 000 mg de vitamine C pendant 8 semaines. Comparées aux 13 patientes recevant le placebo sans effet sur les douleurs, 43 % des femmes du groupe expérimental ont perçu une amélioration de leurs douleurs quotidiennes, alors que 52 % n'ont pas perçu de changement (83) (NP4). Une supplémentation en vitamines B6, A, C, E, en sels minéraux, en ferments lactiques et en omega 3,6 pendant 6 mois procure une amélioration équivalente aux traitements hormonaux de l'endométriose profonde opérée (stade III-IV selon les critères de l'*American Fertility Society* r-AFS) en termes de qualité de vie évaluée à 12 mois par le SF36. Au septième jour postopératoire, les 222 sujets étaient randomisés pour une durée de 6 mois en un groupe placebo n = 110, un groupe analogue de la gnRH une injection tous les 28 jours n = 39, un groupe œstroprogestatifs en continu n = 38, un groupe expérimental n = 35 ; une diminution de l'intensité des dysménorrhées, des douleurs pelviennes non menstruelles, de la dyspareunie profonde était constatée dans tous les groupes de traitement par rapport au groupe placebo. Aucune différence d'efficacité n'était constatée entre les groupes de traitements. Cette étude randomisée ne fait pas mention des prises thérapeutiques qui auraient pu être effectuées entre la fin de l'intervention (6 mois) et l'évaluation (12 mois) (84) (NP2).

2.3.2.2 *Plantes médicinales et condimentaires*

Le recours aux herbes à vertu réputée médicinale a été étudié dans les dysménorrhées et a fait l'objet d'une publication par la revue *Cochrane*. Le fenugrec (une étude), le gingembre (quatre études), la valériane (une étude), le zataria (une étude) ont tous provoqué une diminution de l'intensité des dysménorrhées dans des études contre placebo de faible puissance (85) (NP4).

2.3.2.3 Herbes chinoises

Les herbes chinoises (CHM) sont utilisées en médecine traditionnelle depuis 2 000 ans. L'endométriose n'est pas reconnue dans la dimension conceptuelle de la médecine chinoise basée

sur les énergies et sur les symptômes qui traduisent une stagnation du sang et de l'énergie vitale. Les études de pharmacodynamie ont pu démontrer que les herbes chinoises amélioraient la microcirculation, réduisaient l'inflammation, régulaient l'immunité humorale et cellulaire. Les ressources bibliographiques n'ont pas permis d'obtenir des études répondant aux critères imposant leur inclusion dans les recommandations. Les auteurs de la revue *Cochrane* de 2012 concluent sur deux études que les CHM Nei Yi administrées par voie orale et en lavement après chirurgie laparoscopique ont une efficacité équivalente au gestrinone sur le taux de soulagement symptomatique (RR 1,04, IC à 95 %: 0,91 à 1,18). L'administration orale plus lavement de CHM a entraîné une réduction plus importante des scores de douleur moyenne de la dysménorrhée que le danazol (différence moyenne (MD) -2,90, IC 95 % -4,55 à -1,25) (86). La sécurité de composition, les formulations des associations des CHM efficaces dans l'endométriose ne sont pas encore clairement établies. L'utilisation des CHM devrait imposer une connaissance approfondie de la médecine chinoise (87).

Les études menées sur les herbes chinoises semblent montrer, dans certaines circonstances d'utilisation, une efficacité modérée. À ce jour, la prudence s'impose pour l'utilisation des formes proposées à la vente en France ou disponibles sur Internet.

2.3.3 Aromathérapie

L'aromathérapie peut-elle être un recours antalgique sur la douleur de l'endométriose ?

L'aromathérapie a été évaluée dans les dysménorrhées primaires chez 48 jeunes femmes bénéficiant de 10 minutes de massage abdominal avec des huiles essentielles, comparativement à 47 patientes recevant les mêmes massages avec une huile réputée neutre ; les massages étaient effectués quotidiennement 7 jours avant la menstruation. Cette étude en simple aveugle contrôlée croisée a permis de constater une amélioration du score de douleur dès le premier jour des règles dans le groupe expérimental (groupe expérimental échelle visuelle analogique (EVA) = 5,8 ± 2,1 ; groupe 2 EVA = 6,8 ± 1,7 (95 % CI ; −1,7921, −0,2213, p = 0,013). Le simple aveugle constitue un biais important (NP4).

Aucune donnée n'est disponible sur l'efficacité des différents régimes alimentaires. Les plantes médicinales et l'aromathérapie n'ont pas été étudiées dans l'endométriose douloureuse. La supplémentation par antioxydants et vitamines reste peu évaluée.

2.3.4 Traitements complémentaires physiques

Quels sont les traitements complémentaires physiques de la douleur de l'endométriose ?

Il est souhaitable de rappeler qu'en ce qui concerne l'évaluation des études sur les traitements physiques, l'aveugle et le double aveugle sont très difficiles à obtenir, voire impossibles. La notion de placebo, quand il est possible, est également complexe dans sa véracité et sa validité.

2.3.4.1 *L'acupuncture* est un recours thérapeutique très utilisé. Associée aux traitements conventionnels, l'acupuncture améliore l'intensité de la douleur et la qualité de vie de patientes présentant une endométriose dans une étude en *cross-over* comparant un groupe acupuncture contre un groupe fausse acupuncture manquant de puissance (88) (NP4). Chez des adolescentes souffrant d'endométriose, Wayne *et al.* Constatent, dans une étude randomisée contrôlée par fausse acupuncture en simple aveugle, une diminution significative de l'intensité de douleur à 4 semaines du début du protocole, comportant deux séances d'acupuncture par semaine pour 8 semaines. À 8 et 24 semaines, il n'y avait plus de différences significatives entre acupuncture et fausse acupuncture en termes d'intensité de douleur mesurée par échelle visuelle analogique (89) (NP2). La revue *Cochrane* relate la difficulté à conclure sur l'efficacité de l'acupuncture dans l'endométriose, car basée sur une seule étude (90) (NP4). L'acupuncture *verum* est comparable

aux techniques stimulant un point d'acupuncture non spécifique ou un faux point d'acupuncture en termes d'amélioration des dysménorrhées primaires ; dans cette étude, les trois modalités de traitement sont plus efficaces que l'abstention 60 minutes après la séance. Sur trois cycles menstruels, il n'y a pas de différences d'intensité de douleur mesurée par échelle verbale entre les quatre groupes de traitement (91) (NP4). La revue *Cochrane* confirme les difficultés existantes pour conclure sur l'efficacité de l'acupuncture dans les dysménorrhées (92). Il convient cependant de rappeler que l'approche holistique du patient inhérente à la pratique de l'acupuncture et une relation praticien-patient favorisée par le temps de consultation peuvent renforcer le bénéfice perçu par les patientes (93). Ce bénéfice perçu pourrait être considéré comme l'indicateur le plus pertinent d'une efficacité thérapeutique, sans libérer de l'obligation de travaux d'évaluation méthodologiquement rigoureux.

2.3.4.2 La *neurostimulation transcutanée (TENS)* a été étudiée dans les dysménorrhées primaires. La localisation des électrodes était variable (point d'acupuncture ou site de projection de la douleur maximale). Les durées et fréquences de stimulation étaient le plus souvent laissées à la discrétion des patientes. La neurostimulation transcutanée a été proposée comme recours antalgique dans une étude randomisée non aveugle chez deux groupes de 11 patientes présentant une dysménorrhée primaire. Les sujets ne recevaient pas les mêmes modalités d'électrostimulation. Quelle que soit la technique de stimulation (basse fréquence ou haute fréquence), après 8 semaines de stimulation, une diminution significative des douleurs pelviennes chroniques était observée (94) (NP2). Dans l'ensemble, la TENS à haute fréquence s'est révélée plus efficace pour soulager la douleur que la TENS placebo (OR 7,2 IC 95 % : 3,1 à 16,5). Il a été constaté que la TENS basse fréquence n'était pas plus efficace pour réduire la douleur que la TENS placebo (OR 1,48, IC 95 % : 0,43 à 5,08) ; cependant, les résultats comparant la TENS à haute fréquence à la TENS basse fréquence restent contradictoires (95) (NP2).

2.3.4.3 *Ostéopathie :* Une amélioration significative des dimensions physiques et psychologiques de la qualité de vie évaluée par le score SF12 a été observée chez 15 patientes ayant bénéficié de manœuvres ostéopathiques dans le cadre d'une prise en charge d'endométriose pelvienne profonde douloureuse. L'absence de groupe contrôle ne permet pas de distinguer l'effet thérapeutique des manipulations ostéopathiques d'un effet lié au contexte holistique de la prise en charge (96) (NP4).

2.3.4.4 *Manipulations vertébrales :* Aucune recommandation ne peut être formulée quant au recours aux manipulations vertébrales dans le traitement de l'endométriose ou même des dysménorrhées (97) (98).

2.3.4.5 *Exercice physique* : Les études épidémiologiques tendent à montrer une relation inverse entre activité physique et risque d'endométriose. Il convient de rappeler que l'existence de douleurs pelviennes limite les capacités et envies d'activité physique (99) (NP4). Par manque de travaux contrôlés, il n'y a pas de recommandation possible en ce qui concerne l'effet positif de l'exercice physique sur la douleur liée à l'endométriose

2.3.4.6 *Tai chi, yoga, qigong.* Ces activités sont promues dans la prise en charge de la douleur chronique (NP4) (100). Seul l'intérêt du yoga a été étudié sur la douleur liée à l'endométriose. Une amélioration de la qualité de vie évaluée par l'*Endometriosis Health Profile* (EHP30) est rapportée par les 28 patientes bénéficiant d'un programme de deux séances hebdomadaires de yoga pour 8 semaines, comparativement aux 12 patientes non incluses dans le groupe yoga (101) (NP4).

2.3.5 Thérapies cognitivo-comportementales (TCC)

Les thérapies cognitivo-comportementales sont elles un recours possible sur la douleur de l'endométriose ?

Il est difficile d'affirmer une efficacité des thérapies cognitivo-comportementales dans la prise en charge des douleurs liées à l'endométriose. La difficulté à constituer un groupe placebo constitué de fausses techniques de TCC est à l'origine de limitations méthodologiques.

2.3.5.1 *Hypnose :* Cette technique de TCC n'a pas fait l'objet d'évaluation dans l'endométriose. Une étude randomisée évaluant l'intérêt de l'hypnose en termes de qualité de vie chez des étudiantes infirmières présentant une dysménorrhée (sans précision) a comparé un groupe de 25 sujets bénéficiant du traitement conventionnel (antalgiques anti-inflammatoires) à 25 étudiantes bénéficiant de 14 séances d'hypnose pour un total de 7 heures. Traitement conventionnel et hypnose induisaient une amélioration de la qualité de vie (102) (NP4).

2.3.5.2 *Relaxation :* La relaxation type Jacobson (contraction-décontraction musculaire) a pu être évaluée dans un groupe de jeunes patientes chinoises souffrant d'endométriose. Si des bénéfices ont été constatés par les auteurs sur l'anxiété et sur la qualité de vie dans le groupe expérimental, les conclusions pouvant être tirées de cette étude sont limitées, le groupe témoin étant laissé sans aucune intervention placebo (103) (NP3).

2.3.6 *Méditation de pleine conscience* (mindfulness)

La *mindfulness* n'est ni une technique cognitivo-comportementale ni une technique de relaxation, et n'a pas été évaluée dans la prise en charge de la douleur de l'endométriose. De nombreuses situations de douleurs chroniques tirent bénéfice de la *mindfulness* (104).

3. Conclusion

Les difficultés à conduire des travaux permettant de conclure à l'efficacité d'une conduite thérapeutique selon l'*evidence based medicine* limitent le nombre d'études disponibles. Il reste cependant à constater que les thérapeutiques, complémentaires ou non, pharmacologiques ou non, associent toujours un acte technique à un acte humain. L'efficacité des thérapeutiques passe donc également par l'acte humain dans des proportions très variables. La prise en charge de la douleur répond au modèle bio-psycho-social dans une approche holistique par une attention soutenue portée au patient. L'approche pluridisciplinaire devient donc indispensable dans les soins à apporter aux patientes souffrant d'endométriose.

Le temps de l'évaluation semble devoir être un moment important de la prise en charge de la douleur liée à l'endométriose. Une évaluation de l'intensité, de la typologie, des retentissements comportementaux, du contexte personnel liés à la douleur est indispensable et pourrait être le gage d'une attitude thérapeutique adaptée avec une efficacité potentialisée.

La démarche diagnostique, l'évaluation de toutes les dimensions de la symptomatologie douloureuse et du contexte thymique associées à la définition des objectifs de la patiente en termes de fertilité et de douleur devraient conduire à une adaptation des traitements et du temps où ils sont proposés. Cette nécessité d'une stratégie de prise en charge globale médicale, chirurgicale et complémentaire devrait être proposée par le recours aux centres experts.

Références

1. Editorial The need of a taxonomy. PAIN. 1979 Jun 1;6(3):247–52.

2. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. Pain Suppl. 1986;3:S1-226.

3. Edwards RR, Dworkin RH, Sullivan MD, Turk DC, Wasan AD. The Role of Psychosocial Processes in the Development and Maintenance of Chronic Pain. J Pain. 2016 Sep;17(9, Supplement):T70–92.

4. Proposition de prsentation des documents de recommandations et rfrences professionnelles - douleur_chronique_recommandations.pdf [Internet]. [cited 2016 Oct 1]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-01/douleur_chronique_recommandations.pdf

5. La douleur chronique | SFETD [Internet]. [cited 2016 Sep 9]. Available from: http://www.sfetd-douleur.org/la-douleur-chronique

6. Apkarian AV, Baliki MN, Farmer MA. Predicting transition to chronic pain. Curr Opin Neurol. 2013 Aug;26(4):360–7.

7. Jin J, Peng L, Chen Q, Zhang D, Ren L, Qin P, *et al.* Prevalence and risk factors for chronic pain following cesarean section: a prospective study. BMC Anesthesiol [Internet]. 2016 Oct 18 [cited 2017 Jan 21];16. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5069795/

8. Wang G, Tokushige N, Markham R, Fraser IS. Rich innervation of deep infiltrating endometriosis. Hum Reprod. 2009 Apr 1;24(4):827–34.

9. Anaf V, Simon P, Nakadi IE, Fayt I, Simonart T, Buxant F, *et al.* Hyperalgesia, nerve infiltration and nerve growth factor expression in deep adenomyotic nodules, peritoneal and ovarian endometriosis. Hum Reprod. 2002 Jul 1;17(7):1895–900.

10. Anaf V, Chapron C, El Nakadi I, De Moor V, Simonart T, Noël J-C. Pain, mast cells, and nerves in peritoneal, ovarian, and deep infiltrating endometriosis. Fertil Steril. 2006 Nov;86(5):1336–43.

11. Bajaj P, Bajaj P, Madsen H, Arendt-Nielsen L. Endometriosis is associated with central sensitization: a psychophysical controlled study. J Pain. 2003 Sep;4(7):372–80.

12. Sikandar S, Dickenson AH. Visceral Pain – the Ins and Outs, the Ups and Downs. Curr Opin Support Palliat Care. 2012 Mar;6(1):17–26.

13. Brawn J, Morotti M, Zondervan KT, Becker CM, Vincent K. Central changes associated with chronic pelvic pain and endometriosis. Hum Reprod Update. 2014;20(5):737–47.

14. Stratton P. The association of clinical symptoms with deep infiltrating endometriosis: the importance of the preoperative clinical assessment. Hum Reprod Oxf Engl. 2014 Aug;29(8):1627–8.

15. Fauconnier A, Fritel X, Chapron C. Relations entre endométriose et algie pelvienne chronique : quel est le niveau de preuve ? Gynécologie Obstétrique Fertil. 2009 Jan;37(1):57–69.

16. Schliep KC, Mumford SL, Peterson CM, Chen Z, Johnstone EB, Sharp HT, *et al.* Pain typology and incident endometriosis. Hum Reprod. 2015 Oct 1;30(10):2427–38.

17. Howard FM. The role of laparoscopy in chronic pelvic pain: promise and pitfalls. Obstet Gynecol Surv. 1993 Jun;48(6):357–87.

18. Howard, F. Endometriosis and Mechanisms of Pelvic Pain. J Minim Invasive Gynecol. 2009 Oct;16(5):540–50.

19. Sun-Wei Guo, Yuedong Wang. The Prevalence of Endometriosis in Women with Chronic Pelvic Pain. Gynecol Obsttetric Investig. 2006;62:121–30.

20. dell'Endometriosi*1 GI per lo S. Relationship between stage, site and morphological characteristics of pelvic endometriosis and pain. Hum Reprod. 2001 Dec 1;16(12):2668–71.

21. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. The Lancet. 2004 Nov 19;364(9447):1789–99.

22. Facchin F, Barbara G, Saita E, Mosconi P, Roberto A, Fedele L, *et al.* Impact of endometriosis on quality of life and mental health: pelvic pain makes the difference. J Psychosom Obstet Gynecol. 2015 Oct 2;36(4):135–41.

23. Facchin F, Barbara G, Saita E, Erzegovesi S, Martoni RM, Vercellini P. Personality in women with endometriosis: temperament and character dimensions and pelvic pain. Hum Reprod Oxf Engl. 2016 Jul;31(7):1515–21.

24. Laganà AS, Condemi I, Retto G, Muscatello MRA, Bruno A, Zoccali RA, *et al.* Analysis of psychopathological comorbidity behind the common symptoms and signs of endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015 Nov;194:30–3.

25. Chen L-C, Chen M-H. Reply to Laganà *et al.*'s comment on "Risk of developing major depression and anxiety disorders among women with endometriosis: A longitudinal follow-up study." J Affect Disord [Internet]. [cited 2016 Oct 8]; Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032716312290

26. Chen L-C, Hsu J-W, Huang K-L, Bai Y-M, Su T-P, Li C-T, *et al.* Risk of developing major depression and anxiety disorders among women with endometriosis: A longitudinal follow-up study. J Affect Disord. 2016 Jan 15;190:282–5.

27. Laganà AS, La Rosa V, Petrosino B, Vitale SG. Comment on "Risk of developing major depression and anxiety disorders among women with endometriosis: A longitudinal follow-up study." J Affect Disord [Internet]. [cited 2016 Oct 8]; Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032716311557

28. Hooten WM. Chronic Pain and Mental Health Disorders. Mayo Clin Proc. 2016 Jul 1;91(7):955–70.

29. Martin CE, Johnson E, Wechter ME, Leserman J, Zolnoun DA. Catastrophizing: a predictor of persistent pain among women with endometriosis at 1 year. Hum Reprod Oxf Engl. 2011 Nov;26(11):3078–84.

30. Culley L, Law C, Hudson N, Denny E, Mitchell H, Baumgarten M, *et al.* The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: a critical narrative review. Hum Reprod Update. 2013 Nov 1;19(6):625–39.

31. Graaff AAD, D'Hooghe TM, Dunselman G a. J, Dirksen CD, Hummelshoj L, Consortium WE, *et al.* The significant effect of endometriosis on physical, mental and

social wellbeing: results from an international cross-sectional survey. Hum Reprod. 2013 Oct 1;28(10):2677–85.

32. Duffy JM, Arambage K, Correa FJ, Olive D, Farquhar C, Garry R, *et al.* Laparoscopic surgery for endometriosis. In: Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [cited 2016 Oct 1]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011031.pub2/abstract

33. Abbott JA, Hawe J, Clayton RD, Garry R. The effects and effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis: a prospective study with 2–5 year follow-up. Hum Reprod. 2003 Sep 1;18(9):1922–7.

34. Jarrell J, Mohindra R, Ross S, Taenzer P, Brant R. Laparoscopy and Reported Pain among Patients with Endometriosis. J Obstet Gynaecol Can. 2005 May 1;27(5):477–85.

35. Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. Br J Anaesth. 2008 Jul 1;101(1):77–86.

36. Macrae WA. Chronic pain after surgery. Br J Anaesth. 2001 Jul 1;87(1):88–98.

37. Perkins FM, Kehlet H. Chronic Pain as an Outcome of SurgeryA Review of Predictive Factors. J Am Soc Anesthesiol. 2000 Oct 1;93(4):1123–33.

38. Roman H, Bourdel N, Canis M, Rigaud J, Delavierre D, Labat J-J, *et al.* Adhérences et douleurs pelvipérinéales chroniques. Prog En Urol. 2010 Nov;20(12):1003–9.

39. Beyaz SG, Özocak H, Ergönenç T, Palabyk O, Tuna AT, Kaya B, *et al.* Chronic postsurgical pain and neuropathic symptoms after abdominal hysterectomy: A silent epidemic. Medicine (Baltimore). 2016 Aug;95(33):e4484.

40. Haute Autorité de Santé - Évaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire [Internet]. [cited 2016 Sep 8]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_540915/fr/evaluation-et-suivi-de-la-douleur-chronique-chez-l-adulte-en-medecine-ambulatoire

41. Haute Autorité de Santé - Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient [Internet]. [cited 2016 Sep 8]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_732257/fr/douleur-chronique-reconnaitre-le-syndrome-douloureux-chronique-l-evaluer-et-orienter-le-patient

42. Gerlinger C, Schumacher U, Faustmann T, Colligs A, Schmitz H, Seitz C. Defining a minimal clinically important difference for endometriosis-associated pelvic pain measured on a visual analog scale: analyses of two placebo-controlled, randomized trials. Health Qual Life Outcomes. 2010 Nov 24;8:138.

43. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Rosseland LA, Romundstad L, Hals EKB, *et al.* Assessment of pain. Br J Anaesth. 2008 Jul 1;101(1):17–24.

44. Bourdel N, Alves J, Pickering G, Ramilo I, Roman H, Canis M. Systematic review of endometriosis pain assessment: how to choose a scale? Hum Reprod Update. 2015 Jan 1;21(1):136–52.

45. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, *et al.* Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain. 2005 Mar;114(1–2):29–36.

46. Whitaker LHR, Reid J, Choa A, McFee S, Seretny M, Wilson J, *et al.* An Exploratory Study into Objective and Reported Characteristics of Neuropathic Pain in Women with Chronic Pelvic Pain. PLoS ONE [Internet]. 2016 Apr 5 [cited 2016 Oct 8];11(4). Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4821621/

47. Fletcher D, Stamer UM, Pogatzki-Zahn E, Zaslansky R, Tanase NV, Perruchoud C, *et al.* Chronic postsurgical pain in Europe: An observational study. Eur J Anaesthesiol. 2015 Oct;32(10):725–34.

48. Guastella V, Mick G, Soriano C, Vallet L, Escande G, Dubray C, *et al.* A prospective study of neuropathic pain induced by thoracotomy: incidence, clinical description, and diagnosis. Pain. 2011 Jan;152(1):74–81.

49. Høimyr H, Rokkones KA, von Sperling ML, Finnerup K, Jensen TS, Finnerup NB. Persistent pain after lymph node excision in patients with malignant melanoma is neuropathic. Pain. 2011 Dec;152(12):2721–8.

50. von Sperling ML, Høimyr H, Finnerup K, Jensen TS, Finnerup NB. Persistent pain and sensory changes following cosmetic breast augmentation. Eur J Pain Lond Engl. 2011 Mar;15(3):328–32.

51. Barczak P, Kane N, Andrews S, Congdon AM, Clay JC, Betts T. Patterns of psychiatric morbidity in a genito-urinary clinic. A validation of the Hospital Anxiety Depression scale (HAD). Br J Psychiatry J Ment Sci. 1988 May;152:698–700.

52. Bocéréan C, Dupret E. A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in a large sample of French employees. BMC Psychiatry [Internet]. 2014 Dec 16 [cited 2016 Oct 9];14. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4476305/

53. Wilkinson MJB, Barczak P. Psychiatric screening in general practice: comparison of the general health questionnaire and the hospital anxiety depression scale. J R Coll Gen Pract. 1988 Jul;38(312):311–3.

54. Renouvel F, Fauconnier A, Pilkington H, Panel P. Adaptation linguistique de l'endometriosis health profile 5 : EHP 5. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 2009 Sep;38(5):404–10.

55. EuroQol - Home [Internet]. [cited 2016 Oct 9]. Available from: http://www.euroqol.org/home.html

56. Touboul C, Amate P, Ballester M, Bazot M, Fauconnier A, Dara&#xef, *et al.* Quality of Life Assessment Using EuroQOL EQ-5D Questionnaire in Patients with Deep Infiltrating Endometriosis: The Relation with Symptoms and Locations. Int J Chronic Dis. 2013 Jul 24;2013:e452134.

57. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care. 1992 Jun;30(6):473–83.

58. Ware Jr. JE, Gandek B, Kosinski M, Aaronson NK, Apolone G, Brazier J, *et al.* The Equivalence of SF-36 Summary Health Scores Estimated Using Standard and Country-Specific Algorithms in 10 Countries: Results from the IQOLA Project. J Clin Epidemiol. 1998 Nov;51(11):1167–70.

59. Stull DE, Wasiak R, Kreif N, Raluy M, Colligs A, Seitz C, *et al.* Validation of the SF-36 in patients with endometriosis. Qual Life Res. 2014;23(1):103–17.

60. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT, *et al.* Interpreting the Clinical Importance of Treatment Outcomes in Chronic Pain Clinical

Trials: IMMPACT Recommendations. J Pain. 2008 Feb;9(2):105–21.

61. Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Can Fam Physician. 2010 Jun;56(6):514–7.

62. Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. In: Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [cited 2016 Sep 14]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001751.pub3/abstract

63. Daniels S, Gitton X, Zhou W, Stricker K, Barton S. Efficacy and tolerability of lumiracoxib 200 mg once daily for treatment of primary dysmenorrhea: results from two randomized controlled trials. J Womens Health 2002. 2008 Apr;17(3):423–37.

64. Kauppila A, Rönnberg L. Naproxen sodium in dysmenorrhea secondary to endometriosis. Obstet Gynecol. 1985 Mar;65(3):379–83.

65. Allen C, Hopewell S, Prentice A, Gregory D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. In: Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2009 [cited 2016 Sep 14]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004753.pub3/abstract

66. Cobellis L, Razzi S, De Simone S, Sartini A, Fava A, Danero S, *et al.* The treatment with a COX-2 specific inhibitor is effective in the management of pain related to endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004 Sep 10;116(1):100–2.

67. Duong M, Salvo F, Pariente A, Abouelfath A, Lassalle R, Droz C, *et al.* Usage patterns of "over-the-counter" *vs*. prescription-strength nonsteroidal anti-inflammatory drugs in France. Br J Clin Pharmacol. 2014 May;77(5):887–95.

68. Johnson NP, Hummelshoj L, Consortium for the WESM, Abrao MS, Adamson GD, Allaire C, *et al.* Consensus on current management of endometriosis. Hum Reprod. 2013 Jun 1;28(6):1552–68.

69. Kremer M, Salvat E, Muller A, Yalcin I, Barrot M. Antidepressants and gabapentinoids in neuropathic pain: Mechanistic insights. Neuroscience. 2016 Dec 3;338:183–206.

70. Sator-Katzenschlager SM, Scharbert G, Kress HG, Frickey N, Ellend A, Gleiss A, *et al.* Chronic pelvic pain treated with gabapentin and amitriptyline: a randomized controlled pilot study. Wien Klin Wochenschr. 2005 Nov;117(21–22):761–8.

71. Cheong YC, Smotra G, Williams AC de C. Non-surgical interventions for the management of chronic pelvic pain. In: Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [cited 2017 Jan 7]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008797.pub2/abstract

72. Chao MT, Abercrombie PD, Nakagawa S, Gregorich SE, Learman LA, Kuppermann M. Prevalence and use of complementary health approaches among women with chronic pelvic pain in a prospective cohort study. Pain Med Malden Mass. 2015 Feb;16(2):328–40.

73. Fisher C, Adams J, Hickman L, Sibbritt D. The use of complementary and alternative medicine by 7427 Australian women with cyclic perimenstrual pain and discomfort: a cross-sectional study. BMC Complement Altern Med. 2016;16:129.

74. Schwertner A, Conceição Dos Santos CC, Costa GD, Deitos A, de Souza A, de Souza ICC, *et al.* Efficacy of melatonin in the treatment of endometriosis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pain. 2013 Jun;154(6):874–81.

75. Glickman-Simon R, Lindsay T. Cannabinoids for Chronic Pain, Mediterranean Diet and Cognitive Function; Vitamin E and Selenium for Cataract Prevention; Acupuncture and Moxibustion for Primary Dysmenorrhea; Massage Therapy and In Vitro Fertilization. EXPLORE J Sci Heal. 2015 Nov;11(6):489–93.

76. Kawano Y, Nasu K, Li H, Tsuno A, Abe W, Takai N, *et al.* Application of the histone deacetylase inhibitors for the treatment of endometriosis: histone modifications as pathogenesis and novel therapeutic target. Hum Reprod. 2011 Sep 1;26(9):2486–98.

77. Xishi Liu, Lei Yuan, Guo S-W. Valproic Acid as a Therapy for Adenomyosis: A Comparative Case Series. Reprod Sci. 2010 Oct 1;17(10):904–12.

78. Chandrareddy A, Muneyyirci-Delale O. Risks *versus* benefits of valproic acid? Fertil Steril. 2008 Jul;90(1):238.

79. Kamencic H, Thiel JA. Pentoxifylline after conservative surgery for endometriosis: a randomized, controlled trial. J Minim Invasive Gynecol. 2008 Feb;15(1):62–6.

80. Lu D, Song H, Li Y, Clarke J, Shi G. Pentoxifylline for endometriosis. In: Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2012 [cited 2016 Nov 10]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007677.pub3/abstract

81. Jackson LW, Schisterman EF, Dey-Rao R, Browne R, Armstrong D. Oxidative stress and endometriosis. Hum Reprod. 2005 Jul 1;20(7):2014–20.

82. Van Langendonckt A, Casanas-Roux F, Donnez J. Oxidative stress and peritoneal endometriosis. Fertil Steril. 2002 May;77(5):861–70.

83. Santanam N, Kavtaradze N, Murphy A, Dominguez C, Parthasarathy S. Antioxidant supplementation reduces endometriosis-related pelvic pain in humans. Transl Res. 2013 Mar;161(3):189–95.

84. Sesti F, Pietropolli A, Capozzolo T, Broccoli P, Pierangeli S, Bollea MR, *et al.* Hormonal suppression treatment or dietary therapy *versus* placebo in the control of painful symptoms after conservative surgery for endometriosis stage III–IV. A randomized comparative trial. Fertil Steril. 2007 Dec;88(6):1541–7.

85. Pattanittum P, Kunyanone N, Brown J, Sangkomkamhang US, Barnes J, Seyfoddin V, *et al.* Dietary supplements for dysmenorrhoea. In: Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2016 [cited 2016 Sep 14]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002124.pub2/abstract

86. Flower A, Liu JP, Lewith G, Little P, Li Q. Chinese herbal medicine for endometriosis. In: Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2012 [cited 2016 Nov 10]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006568.pub3/abstract

87. Kong S, Zhang Y-H, Liu C-F, Tsui I, Guo Y, Ai B-B, *et al.* The Complementary and Alternative Medicine for

Endometriosis: A Review of Utilization and Mechanism. Evid-Based Complement Altern Med ECAM [Internet]. 2014 [cited 2016 Sep 2];2014. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3950373/

88. Rubi-Klein K, Kucera-Sliutz E, Nissel H, Bijak M, Stockenhuber D, Fink M, *et al.* Is acupuncture in addition to conventional medicine effective as pain treatment for endometriosis?: A randomised controlled cross-over trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010 Nov;153(1):90–3.

89. Wayne PM, Kerr CE, Schnyer RN, Legedza ATR, Savetsky-German J, Shields MH, *et al.* Japanese-Style Acupuncture for Endometriosis-Related Pelvic Pain in Adolescents and Young Women: Results of a Randomized Sham-Controlled Trial. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2008 Oct;21(5):247–57.

90. Zhu X, Hamilton KD, McNicol ED. Acupuncture for pain in endometriosis. In: Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2011 [cited 2016 Nov 10]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007864.pub2/abstract

91. Liu C-Z, Xie J-P, Wang L-P, Zheng Y-Y, Ma Z-B, Yang H, *et al.* Immediate Analgesia Effect of Single Point Acupuncture in Primary Dysmenorrhea: A Randomized Controlled Trial. Pain Med. 2011 Feb 1;12(2):300–7.

92. Smith CA, Armour M, Zhu X, Li X, Lu ZY, Song J. Acupuncture for dysmenorrhoea. In: Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2016 [cited 2016 Sep 15]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007854.pub3/abstract

93. acupuncture douleur inserm - Recherche Google [Internet]. [cited 2016 Dec 3]. Available from: https://www.google.fr/webhp?sourceid=chrome-instant&ion=1&espv=2&ie=UTF-8#q=acupuncture%20douleur%20inserm

94. Mira TAA, Giraldo PC, Yela DA, Benetti-Pinto CL. Effectiveness of complementary pain treatment for women with deep endometriosis through Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS): randomized controlled trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015 Nov;194:1–6.

95. Proctor M, Farquhar C, Stones W, He L, Zhu X, Brown J. Transcutaneous electrical nerve stimulation for primary dysmenorrhoea. In: Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2002 [cited 2017 Jan 5]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002123/abstract

96. Daraï C, Deboute O, Zacharopoulou C, Laas E, Canlorbe G, Belghiti J, *et al.* Impact of osteopathic manipulative therapy on quality of life of patients with deep infiltrating endometriosis with colorectal involvement: results of a pilot study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015 May;188:70–3.

97. Kokjohn K, Schmid DM, Triano JJ, Brennan PC. The effect of spinal manipulation on pain and prostaglandin levels in women with primary dysmenorrhea. J Manipulative Physiol Ther. 1992 Jun;15(5):279–85.

98. Holtzman DA, Petrocco-Napuli KL, Burke JR. Prospective Case Series on the Effects of Lumbosacral Manipulation on Dysmenorrhea. J Manipulative Physiol Ther. 2008 Mar;31(3):237–46.

99. Bonocher CM, Montenegro ML, Rosa e Silva JC, Ferriani RA, Meola J. Endometriosis and physical exercises: a systematic review. Reprod Biol Endocrinol RBE. 2014 Jan 6;12:4.

100. Lee C, Crawford C, Schoomaker E, Group AS-CT for P (PACT) W. Movement Therapies for the Self-Management of Chronic Pain Symptoms. Pain Med. 2014 Apr 1;15(S1):S40–53.

101. Gonçalves AV, Barros NF, Bahamondes L. The Practice of Hatha Yoga for the Treatment of Pain Associated with Endometriosis. J Altern Complement Med N Y N. 2016 Nov 21;

102. Shah M, Monga A, Patel S, Shah M, Bakshi H. The effect of hypnosis on dysmenorrhea. Int J Clin Exp Hypn. 2014;62(2):164–78.

103. Zhao L, Wu H, Zhou X, Wang Q, Zhu W, Chen J. Effects of progressive muscular relaxation training on anxiety, depression and quality of life of endometriosis patients under gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012 Jun;162(2):211–5.

104. Cour P la, Petersen M. Effects of Mindfulness Meditation on Chronic Pain: A Randomized Controlled Trial. Pain Med. 2015 Apr 1;16(4):641–52.

11. Place des nouveaux traitements médicaux

RPC CNGOF HAS 2017

Résumé

***Objectif* :** L'objectif de ce travail est d'évaluer la place des nouveaux traitements dans la prise en charge de l'endométriose en dehors du contexte d'infertilité.

Méthodes *:* Une revue de la littérature a été effectuée en consultant les données *Medline* jusqu'en juillet 2017.

Résultats : Le diénogest est efficace par rapport au placebo à court terme (NP2) et long terme (NP4) pour le traitement de l'endométriose douloureuse. En comparaison aux agonistes de la GnRH, le diénogest est aussi efficace en termes de diminution de douleur et d'amélioration de la qualité de vie chez les patientes non opérées (NP2), de même que pour la récidive des lésions d'endométriose et la symptomatologie en postopératoire (NP2). Les données concernant les antagonistes de la GnRH, les modulateurs sélectifs des récepteurs à la progestérone de même que les inhibiteurs sélectifs (anti TNF-α, inhibiteurs des métalloprotéases matricielles, inhibiteurs des facteurs de croissance de l'angiogénèse) sont insuffisantes pour apporter une preuve de l'intérêt en pratique clinique pour la prise en charge de l'endométriose douloureuse (NP3).

Conclusion : Le diénogest est recommandé en seconde intention pour la prise en charge de l'endométriose douloureuse (Grade B). En l'absence de données suffisantes, les anti-aromatases, l'élagolix, les SERM, les SPRM et les anti-TNF-α ne sont pas recommandés pour la prise en charge de l'endométriose douloureuse (Grade C).

Mots-Clés : Endométriose, traitement médical, diénogest, agonistes de la GnRH, inhibiteurs de l'aromatase, modulateurs des récepteurs sélectifs de l'œstrogène, modulateurs des récepteurs sélectifs de la progestérone, anti-TNF-α, inhibiteurs des métalloprotéases matricielles, anti-angiogéniques, inhibiteurs de la Cox 2.

Abstract

Keywords : *endometriosis, medical treatment, dienogest, GnRH agonists , aromatase inhibitors, selective estrogene receptor modulators, selective progesterone receptor modulators, mifepristone, anti tnf alpha, matrix metalloproteinase inhibitors, anti-angiogenic treatment, cox 2 inhibitors.*

Introduction :

La prise en charge médicale de l'endométriose douloureuse, basée essentiellement sur des molécules anti-gonadotropes et des antalgiques, en l'absence de désir de grossesse des patientes, constitue la première étape thérapeutique. L'objectif de ce chapitre est d'évaluer la place des nouveaux traitements dans la prise en charge de l'endométriose en dehors du contexte d'infertilité.

Recherche documentaire

Une recherche bibliographique a été réalisée à partir des bases de données suivantes : *Medline* (*Pubmed*), *The Cochrane Library*, ainsi que dans les recommandations de l'ESHRE (*European Society of Human Reproduction and Embryology*), du NICE (*National Institute for health and Care Excellence*), de l'ACOG (*American College of Obstetricians and Gynecologists*), du RCOG (*Royal College of Obstetricians and Gyneacologists*) et de la SOGC (Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada). Les différentes équations de recherche couplaient les mots clés suivants : « *endometriosis* », « *medical treatment* », « *progesterone* », « *dienogest* », « *GnRH agonists* », « *GnRH antagonists* », « *elagolix* », « *aromatase inhibitor* », « *selective estrogene receptor modulators* », « *selective progesterone receptor modulators* », « *mifepristone* », « *anti tnf alpha* », « *matrix metalloproteinase inhibitors* », « *anti-angiogenic treatment* », « *cox 2 inhibitors* ».

Seuls les articles publiés entre le 01.01.2000 et le 31.05.2017, en langue française ou anglaise, ont été retenus dans notre revue de la littérature, en tenant compte en priorité des méta-analyses, des revues de la littérature, des essais randomisés contrôlés et des études de cohorte ; cependant, en l'absence de telles données, des articles de niveaux de preuve scientifique inférieure ont été conservés. Les échelles de niveaux de preuve proposée par l'*Oxford Centre for Evidence-Based Medecine* (www.cebm.net) et la Haute Autorité de Santé (HAS) ont été utilisées pour classer les articles sélectionnés.

Le diénogest

Le diénogest est un progestatif oral de synthèse (progestatif « hybride » associant des spécificités des dérivés de la 19 nor-testostérone et de la 19 nor-progestérone) avec des propriétés pharmacologiques intéressantes associant des effets progestatifs forts à des effets anti-gonadotropes modérés, sans activité androgénique, glucocorticoïde ou minéralo-corticoïde. Sa posologie habituelle est de 2 mg/jour en continu dans le traitement de l'endométriose. Le diénogest a été étudié par différents essais randomisés rapportés dans deux revues de la littérature récentes (1,2). Le diénogest a reçu l'autorisation de mise sur le marché à la dose de 2 mg/j *per os* pour la prise en charge de l'endométriose douloureuse.

Diénogest *vs* placebo

Plusieurs études ont étudié l'intérêt du diénogest contre placebo dans le traitement de l'endométriose. Ainsi, Strowitzki T *et al.* ont démontré une diminution significative des douleurs, évaluées par échelle visuelle analogique (EVA), parmi les 102 patientes traitées par diénogest pendant 12 semaines, en comparaison aux 91 patientes traitées par placebo (respectivement -27,4 mm *vs* -15,1 mm, $p < 0,001$) (NP2) (3). Le bénéfice sur les douleurs à long terme a été étudié parmi 188 patientes atteintes d'endométriose confirmée par la cœlioscopie (dont plus de 70 % classées stade III ou IV selon le score AFS) suivies pendant plusieurs mois. Cent cinquante-deux femmes (90,5 %) ont poursuivi le traitement (pour une durée totale de 52 semaines), avec une réduction significative du score de douleurs pelviennes en fin de traitement (11,52 mm ± 11,26 *vs* 34,08 mm ± 21,60 ; $p < 0,001$) (NP3). À l'arrêt du traitement, 31 patientes ont été suivies pendant 2 ans supplémentaires, avec des scores de douleurs stables à 12 mois (16,29 mm ± 14,08) et 24 mois (14,56 mm ± 9,55) (NP4) (4).

Plusieurs essais ont étudié la tolérance du diénogest à long terme, montrant ainsi peu d'effets secondaires ; les principaux étant les métrorragies et les céphalées observées respectivement chez 70 % et 18 % des patientes traitées (NP4) (5,6). Un essai a évalué les conséquences sur la perte minérale osseuse d'un traitement prolongé par diénogest. Les variations de la densité minérale osseuse basale de la colonne lombaire (mesurées par absorptiomètrie à rayons X) étaient significativement plus faibles après 52 semaines de traitement comparativement à 24 semaines de traitement sans effet cumulatif ($p < 0,05$). L'amélioration des symptômes observés était en revanche supérieure après 52 semaines de traitement qu'en cas de traitement plus court (90 % patientes améliorées *vs* 70 % à 24 semaines, $p < 0,05$) (6).

Diénogest *vs* agonistes de la GnRH

Patientes non opérées

Strowiski *et al.* ont comparé, au sein de deux essais, l'influence du diénogest (2 mg/j) à l'acétate de leuprolide (une injection mensuelle de 3,75 mg), d'une part sur les douleurs pelviennes, et d'autre part sur la qualité de vie des patientes présentant une endométriose. Ainsi, parmi les 252 patientes (âgées entre 18 et 45 ans) initialement randomisées, 229 ont été incluses : 109 dans le groupe diénogest et 120 dans le groupe acétate de leuprolide. Le diagnostic d'endométriose était confirmé histologiquement et les patientes étaient traitées durant 24 mois. La réduction des scores de douleurs (évalués par EVA) était identique au sein des deux groupes à la fin des 2 ans de traitement, confirmant la non-infériorité du diénogest (-47,5 mm ± 28,8 *vs* -46,0 mm ± 24,8 pour le diénogest et l'acétate de leuprolide respectivement) (NP2) (7,8). Les taux de patientes présentant une amélioration de la symptomatologie douloureuse étaient similaires, avec 96,7 % dans le groupe diénogest et 95,8 % dans le groupe acétate de leuprolide (NP2). Concernant la qualité de vie des patientes évaluées par l'échelle généraliste SF-36, une amélioration des scores de qualité de vie non significative était retrouvée en faveur du diénogest pour les deux échelles physique (de 41,4 ± 8,5 à 51,6 ± 6,7 pour le diénogest *vs* de 44,2 ± 8,0 à 51,2 ±7,1 pour l'acétate

de leuprolide) et mentale du SF-36 (de 42,1 ± 11,5 à 45,4 ± 10,9 *vs* de 44,0 ± 11,6 à 45,9 ± 11,7) (NP2) (7,8). Comparé à la buséréline par voie intra-nasale, le diénogest est également aussi efficace sur les différents symptômes en rapport avec une endométriose pelvienne. En effet, Harada *et al.*, au sein d'un essai randomisé incluant 271 patientes, ont retrouvé une efficacité identique au sein des deux groupes en termes de diminution des douleurs pelviennes (de 2,1 mm à 0,9 mm *vs* 1,9 mm à 0,7 mm pour le diénogest et la buséréline respectivement), des dyspareunies profondes (de 1,9 mm à 0,7 mm *vs* 2.0 mm à 0,6 mm pour le diénogest et la buséréline respectivement) et des douleurs à la défécation (de 1,6 mm à 0,4 mm *vs* 1,7 mm à 0,6 mm pour le diénogest et la buséréline respectivement) (NP1) (9). Concernant les effets secondaires induits par les traitements, une diminution de la masse osseuse évaluée par ostéodensitométrie était significativement plus importante dans le groupe buséréline (utilisée sans *add-back* thérapie) que dans le groupe diénogest (p = 0,003) (NP1) (9).

Après chirurgie

Cosson *et al.* ont étudié, en 2002, l'efficacité d'un traitement de 2 mg par jour de diénogest en comparaison à la triptoréline (3,5 mg par mois en injection intramusculaire) en postopératoire d'une chirurgie d'endometriose (stade II à IV de l'AFS). Dans cet essai incluant 142 patientes, aucune différence en termes de récidive des lésions endométriosiques – évaluées par une cœlioscopie de *2nd look* réalisée entre 6 et 13 semaines après la fin des traitements – ou de satisfaction des patientes n'était notée (NP2). Concernant les effets secondaires, les saignements étaient plus fréquents dans le groupe diénogest (61,6 % *vs* 24 %) et les bouffées de chaleur plus fréquentes dans le groupe triptoréline (61,2 % *vs* 9,6 %) (NP2) (10). Ces résultats postopératoires ont été confirmés par Granese *et al.* dans un essai randomisé contrôlé comparant l'efficacité d'une pilule associant diénogest + valérate d'estradiol en continu pendant 9 mois (n = 39) à celle d'une injection mensuelle d'agoniste de la GnRH (acétate de leuprolide) durant 6 mois (n = 39) au décours d'une prise en charge chirurgicale cœlioscopique. Dans cet essai, les scores de douleur – évaluée par EVA – et le score de qualité de vie évalué par EHP (*Endometriose Health Profile*) étaient identiques à 3, 6 et 9 mois de la chirurgie (p = 0,42 et p = 0,39 respectivement) (NP2). Concernant le taux de récurrence des lésions endométriosiques (évalué par échographie), aucune différence n'était non plus retrouvée entre les deux groupes (taux de récidive de 10,8 % pour l'association diénogest + valérate d'estradiol *vs* 13,7 % pour l'acétate de leuprolide respectivement ; p = 0,96) (NP2) (11).

Diénogest *vs* autres progestatifs

Une seule étude italienne, de *design* « avant-après », compare le diénogest à la noréthistérone (*norethindrone acetate* ou NETA) chez des patientes âgées de 18 à 40 ans pour le traitement médical d'une endométriose nouvellement diagnostiquée. Les symptômes des 90 dernières patientes consécutives traitées par NETA à la dose de 2,5 mg (groupe « avant ») et des 90 premières patientes consécutives traitées par diénogest à la dose de 2 mg par jour (groupe « après ») ont été comparés durant les 6 premiers mois de traitement. Aucune différence en termes de réduction des douleurs pelviennes non cycliques (p = 0,24), de dyspareunie (p = 0,70), de dysménorrhée (p = 0,24), de baisse de libido (p = 0,35) n'a été retrouvée (NP3). Le taux de satisfaction des patientes était semblable dans les deux groupes (71 % *vs* 72 % respectivement). Seule la prise de poids était moindre dans le groupe diénogest (p = 0,02) (12) (NP3).

Diénogest *vs* œstroprogestatifs

Aucune étude ne compare le diénogest au œstroprogestatifs dans l'endométriose.

***Au total**, le diénogest est efficace par rapport au placebo à court terme (NP2) et long terme (NP4) pour le traitement de l'endométriose douloureuse. En comparaison aux agonistes de la GnRH, le diénogest est aussi efficace en termes de diminution de douleur et d'amélioration de la qualité de vie chez les patientes non opérées (NP2), de même que pour la récidive des lésions d'endométriose et la symptomatologie en postopératoire (NP2). Le diénogest bénéficie de l'AMM pour le traitement de l'endométriose douloureuse.*

Modulateurs sélectifs des récepteurs à la progestérone (SPRM)

Les SPRM sont des stéroïdes dérivés de la noréthindrone, modifiés en position C11, permettant leur interaction avec le domaine C-terminal du récepteur de la progestérone. Les SPRM ont une action à la fois agoniste et antagoniste sur les récepteurs de la progestérone en fonction de leur cible tissulaire (endomètre, sein, ovaires, etc.). En l'absence de progestérone, ils agissent comme un progestatif faible, mais, en présence de cette hormone, ils ont plutôt une activité anti-progestative sur certains tissus tels l'endomètre. Leurs effets sont : une inhibition de la prolifération endométriale sans effet anti-œstrogénique ; une interruption des saignements endométriaux ; et une suppression de la production des prostaglandines (13,14). Dans l'endométriose, l'action supposée serait un impact sur la douleur secondaire aux saignements et à l'inflammation des lésions. Si la mifépristone et l'acétate d'ulipristal sont les principales SPRM utilisées en gynécologie, d'autres molécules ont été proposées pour le traitement de l'endométriose (15).

Asoprisnil

Aucune donnée clinique n'a évalué l'asoprisnil dans le traitement de l'endométriose.

Mifépristone

L'administration de la mifépristone orale à une dose de 5 mg et 50 mg par jour prescrite pendant 6 mois a été étudiée dans deux études préliminaires incluant respectivement sept et neuf patientes atteintes d'endométriose sans chirurgie d'exérèse, mais dont le diagnostic avait été confirmé chirurgicalement (16,17). Dans ces deux études de cohorte, les symptômes étaient évalués avant l'instauration du traitement et durant les 6 mois de traitement. À la posologie de 5 mg par jour, les auteurs retrouvaient une amélioration des symptômes douloureux chez six des sept patientes. L'amélioration des douleurs évaluées par échelle visuelle analogique était significative ($p < 0,05$) du premier au sixième mois de traitement (NP4). Concernant le score AFS (*American Fertility Society*) évalué par une seconde exploration chirurgicale dans le dernier mois de traitement, aucune différence significative n'était retrouvée en comparaison au score à l'inclusion ($10 \pm 3,2$ *vs* $8 \pm 1,2$, p = NS) (NP4). Les patientes rapportaient en revanche des saignements invalidants pour quatre d'entre elles. Dans une précédente étude préliminaire, menée chez neuf patientes traitées par 50 mg par jour de mifépristone, les mêmes auteurs avaient rapporté également une amélioration des symptômes douloureux, avec un contrôle des saignements chez toutes des patientes, ainsi qu'une diminution du score AFS de 55 % ($20,7 \pm 4,5$ *vs* $9,4 \pm 1,5$, $p < 0,05$) (NP4).

Onapristone

Aucune donnée clinique n'a évalué l'onapristone dans le traitement de l'endométriose. Une régression de la taille de lésions d'endométriose a été observée en experimentation animale (18).

Télapristone

Aucune donnée clinique n'a évalué la télapristone dans le traitement de l'endométriose.

Acétate d'ulipristal

Aucune donnée clinique n'a évalué l'acétate d'ulipristal dans le traitement de l'endométriose. Un seul cas clinique récent rapporte les changements histologiques des lésions endométriosiques tubaires induits par l'instauration d'un traitement par acétate d'ulipristal durant 3 mois chez une patiente atteinte d'endométriose et de fibrome et traitée par hystérectomie totale non conservatrice. Des modifications histologiques à type de PAEC (*progesterone receptor modulator associated endometrial change*), identiques à celle observées sur l'endomètre des patientes traitées par acétate d'ulipristal pour fibromes, ont été rapportées, suggérant une action tissulaire de la molécule sur le tissu endométriosique (19) (NP4).

Proposition de recommandation :

Les modulateurs des récepteurs sélectifs de la progestérone (SPRM) ne sont pas recommandés pour la prise en charge de l'endométriose douloureuse (Grade C).

Les antagonistes de la GnRH

À la différence de l'action des agonistes de la GnRH qui induisent une désensibilisation des récepteurs à la GnRH, les antagonistes de la GnRH entrent directement en compétition avec la GnRH en bloquant ses récepteurs de la surface membranaire. L'effet est une action anti-œstrogénique par un blocage immédiat de la LH et de la FSH.

Le développement d'un nouvel antagoniste de la GnRH, l'élagolix, utilisé par voie orale et à courte demi-vie, est rapporté uniquement dans des essais de phase II et III actuellement. Ainsi, Diamond *et al.* ont rapporté, dans un essai de phase II randomisé multicentrique de 155 patientes présentant une endométriose (confirmée par cœlioscopie), une diminution de la douleur mensuelle moyenne (évaluée par échelle visuelle numérique) dans les groupes élagolix utilisé à la dose de 150 mg par jour ou de 250 mg par jour pendant 12 semaines en comparaison au placebo (20). Cependant, la différence du score de douleur moyen mensuel entre l'inclusion et la fin du traitement, de -1,19 (± 0,18), -1,25 (± 0,18) et -0,88 (± 0,18) pour l'élagolix 150 mg, l'élagolix 250 mg et le placebo respectivement n'était pas significative entre les trois groupes. Seules les dysménorrhées étaient significativement améliorées dans les groupes élagolix par rapport au placebo à 8 et 12 semaines de l'instauration du traitement. Des céphalées et des nausées étaient les principaux effets secondaires rapportés avec l'élagolix. L'essai randomisé, en double aveugle (de phase III), de Carr *et al.* a comparé l'élagolix durant 24 semaines à deux injections d'acétate de médroxyprogestérone en dépôt (DMPA) à 12 semaines d'intervalle sur le risque de déminéralisation osseuse de patientes présentant une endométriose douloureuse symptomatique. L'évaluation des douleurs dans les différents groupes : élagolix 75 mg deux fois par jour (n = 84), élagolix 150 mg une fois par jour (n = 84) et DMPA en sous-cutanée (n = 83) était un critère d'évaluation secondaire de l'étude. Concernant les résultats des ostéodensitométries (DMO), mesurées au niveau de la colonne vertébrale et de la hanche, réalisées à la fin des 24 semaines de traitement, aucune diminution significative n'était observée par rapport à la valeur de DMO initiale au sein des trois groupes. L'évolution de la douleur, évaluée à la fois par échelle visuelle analogique et par une échelle composite basée sur l'évaluation des dyspareunies, des dysménorrhées, des douleurs non cycliques, de la sensibilité pelvienne et de l'induration pelvienne, était identique entre les trois groupes. De même, la consommation d'antalgiques et la qualité de vie évaluée par l'EHP-5 était comparable entre les trois groupes (NP2) (21). Une étude récente regroupe les résultats de deux essais randomisés multicentriques de phase III (Elaris EM1 et Elaris EM2), incluant respectivement 872 et 817 patientes (porteuses d'endométriose prouvée âgées entre 18 et 49 ans). Cette étude analyse l'efficacité de deux dosages d'élagolix (150 mg par jour en une prise ou 200 mg deux fois par jour) *vs* placebo sur les dysménorrhées et les douleurs non cycliques à 3 mois et 6 mois (définies par une réduction d'un score côté de 0 à 3 et/ou d'une diminution de la prise d'antalgiques). À 3 mois, une réduction significative des dysménorrhées

clinque était notée pour les deux dosages de l'élagolix par rapport au placebo dans les deux essais (46,4 % et 43,4 % pour 150 mg/j et 75,8 % et 72,4 % pour 400 mg/j *vs* 19,6 % et 22,7 % pour le placebo, p < 0,001). Pour les douleurs pelviennes non cycliques, une réduction significative du score était également retrouvée dans les deux essais (50,4 % et 49,8 % pour 150 mg/j et 54 5 % et 57,8 % pour 400 mg/j *vs* 36,5 % et 36,5 % pour le placebo, p < 0,01) (NP1). À 3 mois, le score global de douleur (évalué par EVA) avec l'élagolix était diminué par rapport au placebo de 0,65 ± 0,16 et 0,57 ± 0,16 (pour le dosage à 150 mg/) et de 1,30 ± 0,16 et 1,22 ± 0,16 (p < 0,01) (NP1). Les principaux effets secondaires décrits étaient comparables à ceux des agonistes de la GnRH, les bouffées de chaleur étaient décrites dans 22,6 % à 47,5 % des cas, une insomnie dans 5,8 % à 10,5 % et des céphalées dans 15,3 % à 22,7 % (NP3) (22).

Au total, *l'élagolix semble aussi efficace que la DMPA pour diminuer les douleurs de (NP3). L'élagolix semble supérieur au placebo pour diminuer les dysménorrhées et les douleurs pelviennes non cycliques à 3 et 6 mois (NP1). Les effets secondaires des antagonistes de la GnRH sont fréquents et semblent identiques à ceux des agonistes de la GnRH (NP3).*

Proposition de recommandation :

Les données actuelles de la littérature ne permettent pas de recommander l'élagolix en dehors d'essais cliniques pour le traitement de l'endométriose douloureuse (Grade C).

Les anti-aromatases

Chez la femme en période d'activité génitale, la source principale de l'aromatase, responsable de la conversion des androgènes en œstrogènes, se trouve au sein des cellules de la granulosa des ovaires ainsi que dans le tissu adipeux. Une activité marquée de l'aromatase dans le tissu endométrial ectopique a été retrouvée chez les patientes atteintes d'endométriose (23). Ce tissu ectopique serait en mesure de produire de façon autonome des œstrogènes qui stimulent la synthèse de PGE2, impliqués dans le mécanisme de douleur (24). Le recours aux inhibiteurs de l'aromatase dans le traitement de l'endométriose a donc pour objectif de bloquer l'aromatisation des androgènes circulants. Chez la femme non ménopausée, il faut combiner la prise d'un anti-aromatase avec un œstroprogestatif, un progestatif ou un agoniste de la GnRH pour pour assurer un blocage ovarien complet. Actuellement, les molécules anti-aromatases utilisées en gynécologie appartiennent à la troisième génération : le létrozole, l'anatrazole et l'exémestane.

Anti-aromatases seuls

L'utilisation d'anti-aromatases seuls (létrozole, exémestane, anastrazole) prescrits pour des durées variables de 4 à 18 mois, dans l'endométriose a été rapportée initialement par plusieurs *case-reports* chez des patientes ménopausées en complément de la chirurgie en cas de résistance au traitement antalgique (25DIN .

Une seule étude non comparative a évalué prospectivement l'intérêt de l'anastrozole seul dans le traitement des nodules de la cloison recto-vaginale chez dix patientes non ménopausées. L'efficacité d'un traitement par voie vaginale de 6 mois à la dose de 0,25 mg par jour associé à une supplémentation en vitamine D et en calcium n'a pas démontré de bénéfices en termes de douleurs chroniques (EVA à 2,0 ± 1,4 *vs* 1,9 ± 1,4 en post- et pré-traitement respectivement, p = 0,9) ni de diminution de taille médiane des lésions (4,2 cm^3 *vs* 4,2 cm^3, p = 0,8) par rapport à l'inclusion (NP4). En revanche, une amélioration des scores de qualité de vie évalué par SF-36 était retrouvée pour deux items (88,3 ± 14,4 *vs* 84,4 ± 16,3 ; p = 0,03 pour la dimension physique et 74,7 ± 20,0 *vs* 63,9 ± 35,6 ; p = 0,01 pour la dimension sociale) (30) (NP4).

Un essai randomisé ouvert a comparé l'efficacité à court terme du létrozole 2,5 mg par jour (n = 47) à la triptoreline (n = 40) et à un groupe contrôle sans traitement (n = 57), en complément d'une chirurgie d'exérèse de lésions superficielles et/ou d'une kystectomie d'endométriomes, chez des patientes infertiles. La période de traitement était 2 mois dans les groupe anti-aromatases et agonistes de la GnRH, les patientes étaient suivies pendant 12 mois après le traitement. Le critère de jugement principal de l'étude était le taux de grossesse. Aucune différence significative en termes de fertilité n'était retrouvée entre les trois groupes avec 23,4 %, 27,5% et 28,1% dans le groupe létrozole, triptoréline et contrôle respectivement (p = 0,85) (NP3). Concernant la récidive des lésions (critère composite évalué par questionnaire et échographie), aucune différence entre les groupes n'était objectivée à 1 an de l'arrêt du traitement (6,4 %, 5 % et 5,3 %, p = 0,48 pour le létrozole, triptoréline et groupe témoin respectivement) (31) (NP3).

Anti-aromatases associés aux œstroprogestatifs

Une étude prospective de faible effectif (n = 15) a étudié l'intérêt d'une association continue pendant 6 mois d'une prise orale quotidienne d'anastrazole (1 mg/jour) et d'un œstropreogestatif (20 ug d'éthinyl-estradiol + lévonorgestrel) sur la symptomatologie de patientes non ménopausées en échec de traitement médical d'une endométriose chirurgicalement prouvée. Une amélioration significative de la douleur était retrouvée à la fin du traitement (par rapport à la douleur à l'inclusion) en faveur de l'anastrazole (- 3,93 ± 2,65, p < 0,001) (32) (NP4).

Anti-aromatases associés aux analogues de la GnRH

Un essai clinique randomisé rapporte l'intérêt d'associer l'anastrozole (1 mg/jour) à la goséréline (3,6 mg par mois en injection sous-cutanée) par rapport à la gosereline seule pendant 6 mois suite à une chirurgie d'endométriose sévère (33). Cet essai, incluant 80 femmes non ménopausées suivies jusqu'à 2 ans, a démontré un risque supérieur de récidive des symptômes douloureux dans le groupe goséréline seule par rapport au groupe associant goséréline et anti-aromatases (HR = 4,3 (1,3-9,8)) (NP2). La densité minérale osseuse et la qualité de vie des patientes étaient identiques à la fin de l'étude (NP2).

Un second essai randomisé en ouvert a comparé l'efficacité de l'association du létrozole (2,5 mg/jour) soit à l'acétate de noréthistérone (NETA) (2,5 mg/jour) ou à la triptoréline (11,25 mg/3 mois) pendant 6 mois, dans le traitement des douleurs associées à un nodule recto-vaginal objectivé chirurgicalement. Dix-huit patientes étaient incluses dans le groupe NETA et 17 dans le groupe agoniste de la GnRH. Une amélioration significative des scores de douleurs était observée dans les deux groupes par rapport à l'inclusion (NP3). Aucune des associations thérapeutiques ne semblait supérieure à l'autre en termes de douleurs pelviennes non cycliques, dysménorrhées ou dyspareunies évaluées par échelle visuelle ou autoquestionnaires (NP3). Des effets secondaires à type d'arthralgies, bouffées de chaleur, baisse de libido et dépression entraînant un arrêt prématuré du traitement étaient significativement plus fréquents dans le groupe létrozole + triptoréline (p = 0,02) (NP3). Une réduction supérieure du volume moyen des lésions était observée dans le groupe comprenant l'agoniste de la GnRH par rapport au progestatif (-16 % ± 10 *vs* -10,2 % ± 6,2) (34) (NP3).

Anti-aromatases associés aux progestatifs

En plus de l'étude préalablement citée de Ferrero *et al.*, plusieurs études ont étudié l'impact de l'ajout d'un progestatif à un anti-aromatase afin d'assurer un blocage ovarien complet chez les patientes endométriosiques non ménopausées. Les progestatifs utilisés dans les études sont l'acétate de noréthistérone (NETA) et la noréthindrone, qui ne sont pas commercialisés seuls en France. Deux revues systématiques de la littérature ont recensé les articles associant les anti-

aromatases aux progestatifs pour le contrôle de la douleur et/ou de la qualité de vie des patientes et/ou de l'évolution des lésions d'endométriose (34,35).

Une étude prospective de phase II incluant dix patientes préalablement traitées par agonistes de la GnRH et chirurgie pour une endométriose traitée par du létrozole (2,5 mg par jour) associé à de l'acétate de noréthistérone de même que de la vitamine D et du calcium pour une durée de 6 mois. Une amélioration significative du score ASRM à la cœlioscopie de contrôle réalisée dans les deux mois suivants la fin du traitement (44,1 ± 29,7 *vs* 5,4 ± 5,6, p < 0,001) (NP4) était notée. De même, une amélioration significative des scores de douleurs après traitement était retrouvée (6,22 ± 2,07 *vs* 2,34 ± 2,11, p < 0,001) (NP4). Les effets secondaires majoritairement rapportés par les patientes étaient les bouffées de chaleur, les *spottings* et les céphalées, mais la tolérance du létrozole associé à un progestatif était, pour toutes les patientes, meilleure que celle des agonistes de la GnRH (36).

Une étude italienne prospective comparative non randomisée comparant 41 patientes traitées par association de létrozole et de NETA à 41 patientes traitées par NETA seul pendant 6 mois puis suivies pendant 12 mois supplémentaires, retrouve une différence significativement des scores de douleurs (2,8 ± 1,7 *vs* 1,5 ± 1,4, p = 0,002) et de dyspareunies profondes (3,1 ± 2,2 *vs* 1,7 ± 1,1, p = 0,005) en faveur du létrozole (NP3) (37). Lors du suivi, aucune différence à 3, 6 et 12 mois entre les deux groupes n'était retrouvée, et les scores de douleurs et de dyspareunies étaient, à 6 mois, superposables aux scores à l'inclusion (NP3). De plus, des effets secondaires à type de métrorragies, d'arthralgies, de dépression, d'alopécie et de baisse de la libido était décrits plus fréquemment en cas d'ajout de létrozole au NETA (p = 0,02) (NP3).

En cas d'endométriose colorectale, une autre étude pilote, issue de la même équipe italienne de très faible effectif (n = 6) rapporte un bénéfice à l'association létrozole (2,5 mg/jour) et NETA (2,5 mg/jour) pendant 6 mois par rapport à l'inclusion des douleurs (2,2 ± 0,4 ; p = 0,01), des dyschésies (1,2 ± 0,9 ; p = 0,02), des dypareunies profondes (2,0 ± 1,5 ; p = 0,03) (NP4) (38).

Remorgida *et al.* ont mené deux études prospectives de 12 patientes. Chacune a étudié l'efficacité, dans l'endométriose : pour l'une, de l'association létrozole (2,5 mg/jour) et NETA, et, pour l'autre, de l'association létrozole (2,5 mg/jour) et désogestrel pendant 6 mois. La première a été interrompue du fait de développement de kystes ovariens fonctionnels (NP4) (39). La seconde étude retrouvait, à 6 mois, une amélioration significative des douleurs pelviennes non cycliques et des dysménorrhées (NP4) (40).

Enfin, une étude prospective a comparé l'association du létrozole au NETA, au NETA seul pour le traitement des endométriomes. Chaque bras de traitement comportait 20 patientes. À la fin des 6 mois de traitement, la réduction du volume, mesurée par échographie, des endométriomes était significativement supérieure dans le groupe létrozole (-74,4 % ± 4,2 *vs* -46,8 % ± 3,8 ; p < 0,001) (NP3). La satisfaction des patientes, de même que les douleurs pelviennes non cycliques et les dysménorrhées étaient, en revanche, identiques dans les groupes (NP3) (41).

Au total, *les anti-aromatases doivent être associés à un blocage ovarien chez la patiente non ménopausée. L'association des anti-aromatases à des progestatifs non commercialisés en France n'est rapportée que par des études de faible effectif.*

Proposition de recommandation :

Les anti-aromatases ne sont pas recommandés pour la prise en charge de l'endométriose douloureuse (Grade C).

Les modulateurs des récepteurs sélectifs de l'œstrogène (SERM)

Les SERM agissent à fois en tant qu'agonistes et antagonistes des œstrogènes, suivant leur structure. Ils interagissent soit avec des co-activateurs, soit avec des co-répresseurs, et, par

ailleurs, ont des affinités différentes sur les récepteurs alpha et bêta de l'estradiol. En général, les SERM ont une activité agoniste sur l'os et antagoniste sur le sein, alors que l'activité sur l'utérus varie suivant les molécules. Les SERM sont utilisés principalement dans la prévention et le traitement du cancer du sein et dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique.

L'intérêt des SERM sur la diminution de la taille des lésions d'endométriose, reposant sur un effet anti-œstrogène endométrial, retrouvé, sur les modèles animaux, avec le raloxifène ou le bazédoxifène, n'a pas été confirmé par le seul essai mené chez des patientes (42). En effet, Stratton *et al.* ont étudié l'intérêt d'une prise quotidienne de 180 mg de raloxifène pendant 6 mois dans la prise en charge douloureuse de l'endométriose après une chirurgie complète réalisée par le même opérateur. Au sein de cet essai prospectif unicentrique contrôlé randomisé en double aveugle contre placebo incluant 93 femmes avec une endométriose prouvée par histologie, 47 patientes ont reçu le traitement (43). L'essai a été interrompu prématurément, car les patientes traitées par raloxifène présentaient une recrudescence des symptômes douloureux plus rapide (p = 0,03) et plus fréquente que dans le groupe placebo (OR = 2,81 (1,41-6,19) (NP2). De plus, des effets secondaires du raloxifène invalidants (céphalées, symptômes dépressifs, apparition de kystes ovariens, etc.) avaient obligé 37 patientes sur 47 à interrompre ou réduire la prise de raloxifène. La qualité de vie des patientes était identique dans les deux groupes. L'hypothèse d'une action pro-œstrogénique des SERM sur les lésions endométriosiques était évoquée par les auteurs pour expliquer l'effet délétère du raloxifène. Aucune donnée n'existe concernant l'utilisation des SERM en pré-opératoire ou en comparaison à la chirurgie.

Au total, *l'utilisation des modulateurs sélectifs des récepteurs de l'œstrogène est associée à une résurgence des symptômes douloureux plus précocément que le placebo en postopératoire d'une chirurgie (NP2).*

Proposition de recommandation :

Les modulateurs des récepteurs sélectifs de l'œstrogène (SERM) ne sont pas recommandés pour la prise en charge de l'endométriose douloureuse (Grade C).

Inhibiteurs spécifiques

Une des problématiques de l'endométriose est l'inflammation, et l'action de nombreux nouveaux médicaments tente de diminuer la surproduction de prostaglandines, de metalloprotéases ou de cytokines. En effet, des taux élevés de cytokines, dont l'interlukine-6, l'interleukine-1β, et d'anti-TNF-α sont retrouvés dans le liquide péritonéal des patientes atteintes d'endométriose, augmentant probablement le risque adhérentiel (44D46).

Inhibiteurs du TNF-α

L'action des inhibiteurs du TNF-α (ou anti-TNF-α), utilisés dans d'autres pathologies inflammatoires comme la maladie de Crohn ou la polyarthrite rhumatoïde, et son intérêt dans la régulation de l'inflammation de l'endométriose et donc l'amélioration des symptômes douloureux, suspectée à partir de données animales (babouins, rats) ont été étudiés dans une revue de la *Cochrane Data Base* récente (47). Le seul essai randomisé, inclus dans la méta-analyse de la *Cochrane Data Base*, était un essai en double aveugle, incluant 21 patientes, qui a comparé contre placebo (N = 7) l'intérêt de l'infliximab (N = 14), un anticorps monoclonal se fixant sur le TNF-α afin de limiter le développement de l'endométriose, chez des patientes avec un nodule de la cloison recto-vaginale d'au moins 1 centimètre (48). Le traitement était administré en pré-opératoire par voie intraveineuse lente à la dose de 5 mg/kg à 0,2 semaine et 6 semaines, selon un schéma identique aux autres pathologies inflammatoires chroniques. La fréquence des effets

secondaires n'était pas augmentée dans le groupe traitement. L'intervention chirurgicale était réalisée entre 4 et 6 semaines de la dernière injection. Au sein des deux groupes, une diminution significative de 25 à 30 % des symptômes douloureux (douleurs pelviennes, dysménorrhées, dyspareunies profondes, etc.) était retrouvée dans chacun des groupes, soulignant l'importance de l'effet placebo, sans retrouver néanmoins une différence significative entre le groupe infliximab et le groupe placebo (NP2). Au moment de l'intervention, aucune différence significative n'était retrouvée sur la taille du nodule recto-vaginal ou sur la réalisation du geste opératoire (NP2). En postopératoire, la diminution de la douleur (d'environ 10 %) était identique dans les deux groupes, aucun bénéfice de l'infliximab n'était retrouvé en termes de diminution des douleurs (NP2). Aucune donnée n'est disponible pour l'étarnercept.

Au total, *l'utilisation d'un traitement pré-opératoire d'anti-TNF-α dans le but de diminuer les symptômes douloureux des patientes avec un nodule de la cloison recto-vaginale n'apporte pas de bénéfices (NP2).*

Proposition de recommandation :

Les inhibiteurs du TNF-α ne sont pas recommandés pour la prise en charge de l'endométriose douloureuse (Grade C).

Inhibiteurs des métalloprotéases matricielles (MMP)

Les métalloprotéases matricielles (MMP) sont des enzymes protélolytiques impliquées dans la dégradation et la régénération de la matrice extracellulaire. Un défaut de régulation de la production de ces MMP, connues pour être impliquées dans la dissémination des cellules cancéreuses et la formation des métastases, semble également jouer un rôle important dans le développement et la dissémination des cellules endométriosiques, comme en témoigne leur présence dans le liquide péritonéal et les lésions endométriosiques (49). Ces MMP joueraient un rôle important dans la croissance, le développement et la régénération du tissu endométrial à chaque cycle, favorisant la migration et l'invasion tissulaire de l'endométriose (50). Ainsi, les inhibiteurs des métalloprotéases matricielles pourraient limiter la prolifération de l'endométriose. Actuellement, aucune donnée n'existe dans la littérature concernant l'utilisation des inhibiteurs des métalloprotéases matricielles dans le traitement de l'endométriose.

Proposition de recommandation :

Les inhibiteurs des métalloprotéases matricielles ne sont pas recommandés pour la prise en charge de l'endométriose douloureuse (Grade C).

Inhibiteurs des facteurs de croissance de l'angiogénèse

Le potentiel néo-angiogénique des femmes atteintes d'endométriose semble supérieur à celui des femmes indemnes, à la fois du fait d'une concentration plus importante en facteurs de croissance angiogénique, dont le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) dans le péritoine et dans l'endomètre, mais également du fait d'une modification de l'angiogénese endogène impliquant différentes protéines ou fragments de protéines de la matrice extracellulaire (51).

Le facteur inhibiteur de l'angiogénèse le plus étudié dans l'endométriose est donc l'inhibiteur du VEGF. Si l'efficacité du bévacizumab, anticorps monoclonal de type IgG1 se liant au VEGF, utilisé en cancérologie, a été étudiée sur des modèles murins avec une apoptose des lésions endométriosiques (52,53), cependant, aucune donnée humaine n'est disponible.

Proposition de recommandation :

Les inhibiteurs des facteurs de croissance de l’angiogénèse ne sont pas recommandés pour la prise en charge de l’endométriose douloureuse (Grade C).

Références

1. Andres M de P, Lopes LA, Baracat EC, Podgaec S. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. Arch Gynecol Obstet. 2015 Sep;292(3):523–9.

2. Ferrero S, Remorgida V, Venturini PL, Bizzarri N. Endometriosis: the effects of dienogest. BMJ Clin Evid. 2015 Jun 9;2015.

3. Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010 Aug;151(2):193–8.

4. Petraglia F, Hornung D, Seitz C, Faustmann T, Gerlinger C, Luisi S, *et al.* Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. Arch Gynecol Obstet. 2012 Jan 1;285(1):167–73.

5. Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Schumacher U, Ahlers C, Seitz C. Safety and tolerability of dienogest in endometriosis: pooled analysis from the European clinical study program. Int J Womens Health. 2015 Apr 15;7:393–401.

6. Momoeda M, Harada T, Terakawa N, Aso T, Fukunaga M, Hagino H, *et al.* Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis. J Obstet Gynaecol Res. 2009 Dec;35(6):1069–76.

7. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. Hum Reprod Oxf Engl. 2010 Mar;25(3):633–41.

8. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Detailed analysis of a randomized, multicenter, comparative trial of dienogest *versus* leuprolide acetate in endometriosis. Int J Gynecol Obstet. 2012 Jun 1;117(3):228–33.

9. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Aso T, Fukunaga M, Hagino H, *et al.* Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis--a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. Fertil Steril. 2009 Mar;91(3):675–81.

10. Cosson M, Querleu D, Donnez J, Madelenat P, Konincks P, Audebert A, *et al.* Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study. Fertil Steril. 2002 Apr;77(4):684–92.

11. Granese R, Perino A, Calagna G, Saitta S, De Franciscis P, Colacurci N, *et al.* Gonadotrophin-releasing hormone analogue or dienogest plus estradiol valerate to prevent pain recurrence after laparoscopic surgery for endometriosis: a multi-center randomized trial. Acta Obstet Gynecol Scand. 2015 Jun;94(6):637–45.

12. Vercellini P, Bracco B, Mosconi P, Roberto A, Alberico D, Dhouha D, *et al.* Norethindrone acetate or dienogest for the treatment of symptomatic endometriosis: a before and after study. Fertil Steril. 2016 Mar 1;105(3):734–43.e3.

13. Ota H, Igarashi S, Sasaki M, Tanaka T. Distribution of cyclooxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. Hum Reprod Oxf Engl. 2001 Mar;16(3):561–6.

14. Chishima F, Hayakawa S, Sugita K, Kinukawa N, Aleemuzzaman S, Nemoto N, *et al.* Increased expression of cyclooxygenase-2 in local lesions of endometriosis patients. Am J Reprod Immunol N Y N 1989. 2002 Jul;48(1):50–6.

15. Chabbert-Buffet N, Pintiaux A, Bouchard P. The immninent dawn of SPRMs in obstetrics and gynecology. Mol Cell Endocrinol. 2012 Jul 25;358(2):232–43.

16. Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, Yen SS. Preliminary report on the treatment of endometriosis with low-dose mifepristone (RU 486). Am J Obstet Gynecol. 1998 Jun;178(6):1151–6.

17. Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, Ulmann A, Baulieu EE, Yen SS. Treatment of endometriosis with the antiprogesterone mifepristone (RU486). Fertil Steril. 1996 Jan;65(1):23–8.

18. Stoeckemann K, Hegele-Hartung C, Chwalisz K. Effects of the progesterone antagonists onapristone (ZK 98 299) and ZK 136 799 on surgically induced endometriosis in intact rats. Hum Reprod Oxf Engl. 1995 Dec;10(12):3264–71.

19. Bateman J, Bougie O, Singh S, Islam S. Histomorphological changes in endometriosis in a patient treated with ulipristal: A case report. Pathol Res Pract. 2017 Jan;213(1):79–81.

20. Diamond MP, Carr B, Dmowski WP, Koltun W, O'Brien C, Jiang P, *et al.* Elagolix treatment for endometriosis-associated pain: results from a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Reprod Sci Thousand Oaks Calif. 2014 Mar;21(3):363–71.

21. Carr B, Dmowski WP, O'Brien C, Jiang P, Burke J, Jimenez R, *et al.* Elagolix, an Oral GnRH Antagonist, Versus Subcutaneous Depot Medroxyprogesterone Acetate for the Treatment of Endometriosis. Reprod Sci. 2014 Nov;21(11):1341–51.

22. Taylor HS, Giudice LC, Lessey BA, Abrao MS, Kotarski J, Archer DF, *et al.* Treatment of Endometriosis-Associated Pain with Elagolix, an Oral GnRH Antagonist. N Engl J Med. 2017 May 19;

23. Ferrero S, Remorgida V, Maganza C, Venturini PL, Salvatore S, Papaleo E, *et al.* Aromatase and endometriosis: estrogens play a role. Ann N Y Acad Sci. 2014 May;1317:17–

24. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. Fertil Steril. 2012 Sep;98(3):511–9.

25. Takayama K, Zeitoun K, Gunby RT, Sasano H, Carr BR, Bulun SE. Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. Fertil Steril. 1998 Apr;69(4):709–13.

26. Bulun SE, Yang S, Fang Z, Gurates B, Tamura M, Zhou J, *et al.* Role of aromatase in endometrial disease. J Steroid Biochem Mol Biol. 2001 Dec;79(1-5):19–25.

27. Razzi S, Fava A, Sartini A, De Simone S, Cobellis L, Petraglia F. Treatment of severe recurrent endometriosis with an aromatase inhibitor in a young ovariectomised woman. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2004 Feb;111(2):182–4.

28. Mousa NA, Bedaiwy MA, Casper RF. Aromatase inhibitors in the treatment of severe endometriosis. Obstet Gynecol. 2007 Jun;109(6):1421–3.

29. Sasson IE, Taylor HS. Aromatase inhibitor for treatment of a recurrent abdominal wall endometrioma in a postmenopausal woman. Fertil Steril. 2009 Sep;92(3):1170.e1–4.

30. Hefler LA, Grimm C, van Trotsenburg M, Nagele F. Role of the vaginally administered aromatase inhibitor anastrozole in women with rectovaginal endometriosis: a pilot study. Fertil Steril. 2005 Oct;84(4):1033–6.

31. Alborzi S, Hamedi B, Omidvar A, Dehbashi S, Alborzi S, Alborzi M. A comparison of the effect of short-term aromatase inhibitor (letrozole) and GnRH agonist (triptorelin) *versus* case control on pregnancy rate and symptom and sign recurrence after laparoscopic treatment of endometriosis. Arch Gynecol Obstet. 2011 Jul;284(1):105–10.

32. Amsterdam LL, Gentry W, Jobanputra S, Wolf M, Rubin SD, Bulun SE. Anastrazole and oral contraceptives: a novel treatment for endometriosis. Fertil Steril. 2005 Aug;84(2):300–4.

33. Soysal S, Soysal ME, Ozer S, Gul N, Gezgin T. The effects of post-surgical administration of goserelin plus anastrozole compared to goserelin alone in patients with severe endometriosis: a prospective randomized trial. Hum Reprod Oxf Engl. 2004 Jan;19(1):160–7.

34. Ferrero S, Venturini PL, Gillott DJ, Remorgida V. Letrozole and norethisterone acetate *versus* letrozole and triptorelin in the treatment of endometriosis related pain symptoms: a randomized controlled trial. Reprod Biol Endocrinol RBE. 2011 Jun 21;9:88.

35. Nawathe A, Patwardhan S, Yates D, Harrison GR, Khan KS. Systematic review of the effects of aromatase inhibitors on pain associated with endometriosis. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2008 Jun;115(7):818–22.

36. Ailawadi RK, Jobanputra S, Kataria M, Gurates B, Bulun SE. Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with letrozole and norethindrone acetate: a pilot study. Fertil Steril. 2004 Feb;81(2):290–6.

37. Ferrero S, Camerini G, Seracchioli R, Ragni N, Venturini PL, Remorgida V. Letrozole combined with norethisterone acetate compared with norethisterone acetate alone in the treatment of pain symptoms caused by endometriosis. Hum Reprod Oxf Engl. 2009 Dec;24(12):3033–41.

38. Ferrero S, Camerini G, Ragni N, Venturini PL, Biscaldi E, Seracchioli R, *et al.* Letrozole and norethisterone acetate in colorectal endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010 Jun;150(2):199–202.

39. Remorgida V, Abbamonte LH, Ragni N, Fulcheri E, Ferrero S. Letrozole and desogestrel-only contraceptive pill for the treatment of stage IV endometriosis. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2007 Jun;47(3):222–5.

40. Remorgida V, Abbamonte HL, Ragni N, Fulcheri E, Ferrero S. Letrozole and norethisterone acetate in rectovaginal endometriosis. Fertil Steril. 2007 Sep;88(3):724–6.

41. Ferrero S, Remorgida V, Venturini PL, Leone Roberti Maggiore U. Norethisterone acetate *versus* norethisterone acetate combined with letrozole for the treatment of ovarian endometriotic cysts: a patient preference study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014 Mar;174:117–22.

42. Soares SR, Martínez-Varea A, Hidalgo-Mora JJ, Pellicer A. Pharmacologic therapies in endometriosis: a systematic review. Fertil Steril. 2012 Sep;98(3):529–55.

43. Stratton P, Sinaii N, Segars J, Koziol D, Wesley R, Zimmer C, *et al.* Return of chronic pelvic pain from endometriosis after raloxifene treatment: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2008 Jan;111(1):88–96.

44. Bulun SE. Endometriosis. N Engl J Med. 2009 Jan 15;360(3):268–79.

45. Tseng JF, Ryan IP, Milam TD, Murai JT, Schriock ED, Landers DV, *et al.* Interleukin-6 secretion in vitro is up-regulated in ectopic and eutopic endometrial stromal cells from women with endometriosis. J Clin Endocrinol Metab. 1996 Mar;81(3):1118–22.

46. Hornung D, Ryan IP, Chao VA, Vigne JL, Schriock ED, Taylor RN. Immunolocalization and regulation of the chemokine RANTES in human endometrial and endometriosis tissues and cells. J Clin Endocrinol Metab. 1997 May;82(5):1621–8.

47. Lu D, Song H, Shi G. Anti-TNF-α treatment for pelvic pain associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Mar 28;(3):CD008088.

48. Koninckx PR, Craessaerts M, Timmerman D, Cornillie F, Kennedy S. Anti-TNF-alpha treatment for deep endometriosis-associated pain: a randomized placebo-controlled trial. Hum Reprod Oxf Engl. 2008 Sep;23(9):2017–23.

49. Young VJ, Brown JK, Saunders PTK, Horne AW. The role of the peritoneum in the pathogenesis of endometriosis. Hum Reprod Update. 2013 Oct;19(5):558–69.

50. Xin L, Hou Q, Xiong QI, Ding X. Association between matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 polymorphisms and endometriosis: A systematic review and meta-analysis. Biomed Rep. 2015 Jul;3(4):559–65.

51. Laschke MW, Menger MD. Anti-angiogenic treatment strategies for the therapy of endometriosis. Hum Reprod Update. 2012 Dec;18(6):682–702.

52. Ricci AG, Olivares CN, Bilotas MA, Meresman GF, Barañao RI. Effect of vascular endothelial growth factor inhibition on endometrial implant development in a murine model of endometriosis. Reprod Sci Thousand Oaks Calif. 2011 Jul;18(7):614–22.

53. Soysal D, Kızıldağ S, Saatlı B, Posacı C, Soysal S, Koyuncuoğlu M, *et al.* A novel angiogenesis inhibitor bevacizumab induces apoptosis in the rat endometriosis model. Balk J Med Genet BJMG. 2014 Dec;17(2):73–80.

12. Traitement médical de l'endométriose douloureuse chez l'adolescente

RPC CNGOF HAS 2017

Introduction

Ce chapitre porte sur les particularités du traitement hormonal de l'endométriose chez l'adolescente. L'endométriose est retrouvée en cœlioscopie chez au moins 12 % des adolescentes ayant une dysménorrhée sévère (NP2). La littérature retrouve jusqu'à 75 % de lésions endométriosiques chez les adolescentes ayant des douleurs pelviennes chroniques résistantes aux traitements de première ligne (1,2).

L'un des enjeux du traitement médical des douleurs d'endométriose de l'adolescente est d'éviter les traitements ayant un impact sur le capital osseux chez des jeunes filles dont la croissance osseuse ne serait pas achevée.

Dans ce chapitre, les situations de dysménorrhée sans endométriose diagnostiquée sont exclues.

Contraception œstroprogestative (COP)

La contraception hormonale œstroprogestative est efficace pour réduire les dysménorrhées de l'adolescente (3), mais n'a pas été évaluée lorsqu'une endométriose est diagnostiquée, bien que son efficacité ait été démontrée chez l'adulte dans cette indication.

Progestatifs :

Le diénogest à la dose de 2 mg/j a été évalué pour le traitement de l'endométriose de l'adolescente. Il a montré son efficacité sur la réduction des scores de douleurs liées à l'endométriose (score initial de douleur = 64 *versus* 9 en fin de traitement) dans un essai prospectif ouvert de NP2 incluant 120 adolescentes de 12 à 18 ans. Il existait une faible diminution de la DMO après 52 semaines de traitement, qui était partiellement réversible 6 mois après l'arrêt du traitement (4).

Aucune étude n'a évalué l'acétate de médoxyprogestérone (DMPA) pour le traitement des douleurs liées à l'endométriose chez l'adolescente. En revanche, un essai randomisé de NP2 a été mené chez 34 adolescentes de 12 à 21 ans exposées au DMPA à visée contraceptive pendant 48 semaines à 74, 104 ou 150 mg toutes les 12 semaines. Le DMPA était significativement associé à une diminution de la DMO dose dépendant (5).

Cette baisse de DMO sous DMPA est également mise en évidence dans un essai prospectif de NP3 qui évaluait la DMO chez 15 adolescentes sous DMPA, sept sous implant au lévonorgestrel, neuf sous COP et 17 sans aucun traitement. Dans ces trois derniers groupes, la DMO avait augmenté à 1 an, avec une différence significative en comparaison à la DMO sous DMPA ($p < 0,02$) (6).

L'acétate de noréthindrone a été évalué en postopératoire dans une étude rétrospective de NP4 incluant 194 jeunes femmes (âge médian = 18,9 ans). L'auteur mettait en évidence une amélioration significative des scores de douleurs et de saignement au cours du suivi. Un effet indésirable était retrouvé chez 45 % des patientes ; le plus fréquent était la prise de poids (7).

Une seule étude rétrospective de NP4 a évalué l'intérêt du DIU au lévonorgestrel chez des adolescentes de 14 à 22 ans ayant une endométriose confirmée par cœlioscopie. 67 % des patientes ont nécessité un traitement hormonal complémentaire en raison de douleurs résiduelles ou de métrorragies (8).

Agonistes de la GnRH :

Les agonistes de la GnRH ont démontré leur efficacité pour réduire les douleurs pelviennes liées à l'endométriose de l'adolescente dans une revue de la littérature (9). Cependant, le traitement par GnRHa est associé à une baisse significative de la DMO, ce qui est particulièrement problématique chez les adolescentes qui sont en cours d'acquisition du pic de densité minérale osseuse (DMO). Une étude publiée en 2007 retrouvait une réduction significative du Z-score au niveau lombaire chez plus d'un tiers des adolescentes traitées par GnRHa et *add-back* thérapie par acétate de noréthindrone seul (10). D'autres études plus anciennes retrouvaient une diminution de la DMO d'environ 6 % après 12 mois d'agonistes de la GnRH sans *add-back* thérapie. Pour cette raison, la SOGC recommandait en 2010 de ne pas traiter les femmes de moins de 16 ans par agonistes de la GnRHa (11) ; cet âge correspond à l'âge d'acquisition du pic de DMO chez les femmes.

Place de l'*add-back* thérapie :

Un essai randomisé récent portant sur 50 femmes de 15 à 22 ans traitées par acétate de leuprolide a comparé une *add-back* thérapie par acétate de noréthindrone 5 mg/j (NA) seul *versus*

le NA associé à un œstrogène conjugué équin (625 ug/j). La DMO ($p < 0,001$) et la qualité de vie des patientes ($p < 0,005$) ayant une *add-back* thérapie comportant un œstrogène étaient significativement meilleures à 12 mois (NP2) (12,13) .

Traitements complémentaires

Un essai randomisé comparant l'acupuncture japonaise ($n = 9$) à une acupuncture fictive (utilisation de faux points d'acupuncture) ($n = 5$) montrait une diminution des douleurs significativement supérieure dans le premier groupe à 1 mois (14).

Références :

1. Janssen EB, Rijkers ACM, Hoppenbrouwers K, Meuleman C, D'Hooghe TM. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review. Hum Reprod Update. 2013 Oct;19(5):570–82.

2. Ragab A, Shams M, Badawy A, Alsammani MA. Prevalence of endometriosis among adolescent school girls with severe dysmenorrhea: A cross sectional prospective study. Int J Health Sci. 2015 Jul;9(3):273–81.

3. Laufer MR. Current approaches to optimizing the treatment of endometriosis in adolescents. Gynecol Obstet Invest. 2008;66 Suppl 1:19–27.

4. Ebert AD, Dong L, Merz M, Kirsch B, Francuski M, Böttcher B, *et al.* Dienogest 2 mg Daily in the Treatment of Adolescents with Clinically Suspected Endometriosis - VISanne study to assess safety in ADOlescents (VISADO Study). J Pediatr Adolesc Gynecol. 2017 Feb 8;

5. Lange HLH, Manos BE, Gothard MD, Rogers LK, Bonny AE. Bone Mineral Density and Weight Changes in Adolescents Randomized to 3 Doses of Depot Medroxyprogesterone Acetate. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2016 Oct 24;

6. Cromer BA, Blair JM, Mahan JD, Zibners L, Naumovski Z. A prospective comparison of bone density in adolescent girls receiving depot medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera), levonorgestrel (Norplant), or oral contraceptives. J Pediatr. 1996 Nov;129(5):671–6.

7. Kaser DJ, Missmer SA, Berry KF, Laufer MR. Use of norethindrone acetate alone for postoperative suppression of endometriosis symptoms. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2012 Apr;25(2):105–8.

8. Yoost J, LaJoie AS, Hertweck P, Loveless M. Use of the levonorgestrel intrauterine system in adolescents with endometriosis. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2013 Apr;26(2):120–4.

9. DiVasta AD, Laufer MR. The use of gonadotropin releasing hormone analogues in adolescent and young patients with endometriosis. Curr Opin Obstet Gynecol. 2013 Aug;25(4):287–92.

10. Divasta AD, Laufer MR, Gordon CM. Bone density in adolescents treated with a GnRH agonist and *add-back* therapy for endometriosis. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2007 Oct;20(5):293–7.

11. Leyland N, Casper R, Laberge P, Singh SS, SOGC. Endometriosis: diagnosis and management. J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC. 2010 Jul;32(7 Suppl 2):S1–32.

12. Gallagher JS, Feldman HA, Stokes NA, Laufer MR, Hornstein MD, Gordon CM, *et al.* The Effects of GnRHa plus *Add-back* Therapy on Quality of Life for Adolescents with Endometriosis: A Randomized Controlled Trial. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2016 Feb 26;

13. DiVasta AD, Feldman HA, Sadler Gallagher J, Stokes NA, Laufer MR, Hornstein MD, *et al.* Hormonal *Add-back* Therapy for Females Treated With Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist for Endometriosis: A Randomized Controlled Trial. Obstet Gynecol. 2015 Sep;126(3):617–27.

14. Wayne PM, Kerr CE, Schnyer RN, Legedza ATR, Savetsky-German J, Shields MH, *et al.* Japanese-style acupuncture for endometriosis-related pelvic pain in adolescents and young women: results of a randomized sham-controlled trial. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2008 Oct;21(5):247–57.

13. Traitement médical pour la prise en charge de l'endométriose douloureuse (hors infertilité) : Synthèse

RPC CNGOF HAS 2017

Le texte présente les recommandations pour la stratégie de la prise en charge médicale de l'endométriose d'après les études de bon niveau de preuve présentes dans la littérature en 2017.

Plusieurs situations sont traitées séparément :

- La prise en charge des femmes en âge de procréer en dehors des contextes d'infertilité et des contextes postopératoires ;
- Le traitement médical en postopératoire chez les femmes n'ayant pas d'infertilité ;
- Les particularités du traitement médical des adolescentes ayant une endométriose douloureuse ;
- La stratégie thérapeutique chez les femmes ménopausées.

La dernière partie est la synthèse de l'intérêt des antalgiques et des thérapeutiques non médicamenteuses. Elle concerne l'ensemble des patientes ayant une endométriose douloureuse.

Les contextes de dysménorrhée sans endométriose diagnostiquée ne sont pas étudiés dans ce texte.

1 Traitement hormonal de l'endométriose douloureuse en dehors des contextes d'infertilité et de chirurgie

Contraception par œstroprogestatifs (COP)

Chez les patientes ayant une endométriose douloureuse, la contraception œstroprogestative en prise cyclique réduit la dysménorrhée (baisse de l'EVA de 3 à 9 points sur 10) (NP1), les dyspareunies et les douleurs pelviennes chroniques (NP3). Le dosage d'EE (20 *versus* 35 µg) n'influence pas l'efficacité sur la douleur (NP1)

La voie vaginale (anneau contraceptif) a montré son efficacité pour réduire la dysménorrhée, les douleurs pelviennes non cycliques et les dyspareunies chez les patientes avec nodules recto-vaginaux (NP3).

La littérature est insuffisante pour préciser le bénéfice d'une administration continue (*versus* cyclique) de la COP chez les patientes non infertiles ayant une endométriose douloureuse, en dehors du contexte de chirurgie et de dysménorrhée intense.

Il n'existe pas d'étude comparant les différentes générations de COP.

Les contraceptifs œstroprogestatifs peuvent donc être proposés en première intention pour la prise en charge de l'endométriose douloureuse (Grade B).

Agonistes de la GnRH (GnRHa)

Les GnRHa permettent de réduire la dysménorrhée et les douleurs pelviennes chez les patientes ayant une endométriose douloureuse avec une diminution de l'EVA globale de 3 à 6 points à 10 mois (NP2).

Les GnRHa sont responsables d'effets indésirables par carence œstrogénique qui entraîne une altération de la qualité de vie et une diminution de la densité minérale osseuse (DMO) (NP2).

Place de l'*add-back* thérapie :

Au cours d'un traitement par GnRHa, l'*add-back* thérapie par association d'un macroprogestatif et d'un œstrogène permet de réduire la baisse de densité minérale osseuse (DMO) à 12 mois et est plus efficace qu'un macroprogestatif seul (NP2). L'*add-back* thérapie comportant un œstrogène permet d'améliorer la qualité de vie des patientes traitées par GnRHa (NP2). Aucune étude n'a comparé une *add-back* thérapie par œstrogènes seuls *versus* une association œstrogène + progestatif. Il n'y a pas de données scientifiques suffisantes permettant de recommander un type particulier d'*add-back* thérapie.

L'utilisation d'une *add-back* thérapie ne réduit pas l'efficacité des agonistes de la GnRHa pour la prise en charge des douleurs liées à l'endométriose (NP1). Aucune étude n'a évalué l'intérêt d'un traitement par GnRHa au-delà de 12 mois (ce qui correspond à l'AMM).

En cas de prescription d'un GnRHa dans un contexte d'endométriose, il est recommandé de prescrire une *add-back* thérapie (Grade B)

L'*add-back* thérapie peut être prescrite avant le 3e mois pour limiter les effets secondaires (Accord d'experts).

L'*add-back* thérapie doit comporter un œstrogène afin de prévenir la baisse de densité minérale osseuse et d'améliorer la qualité de vie des patientes (Grade B). L'AMM recommande d'y adjoindre un progestatif.

Progestatifs

Le système intra-utérin au lévonorgestrel (SIU au LNG), la contraception au désogestrel, et l'implant à l'étonogestrel ont montré une efficacité sur la diminution des douleurs dans l'endométriose. A noter qu'ils disposent d'une AMM à visée contraceptive uniquement.

Le système intra-utérin au lévonorgestrel à 52 mg permet une réduction des scores de douleurs (diminution de l'EVA d'environ 6 points sur 10) chez les patientes endométriosiques non opérées (NP2). Aucune donnée n'est disponible avec le SIU au LNG à 13,5 mg.

La contraception orale au désogestrel a montré son efficacité sur la satisfaction des patientes et sur les scores de douleur (diminution de l'EVA à 6 mois d'au moins 2 points sur 10) chez les patientes ayant une atteinte de la cloison recto-vaginale (NP3).

L'implant à l'étonogestrel a montré une efficacité sur le contrôle des douleurs évaluées par EVA à 6 et 12 mois et sur la satisfaction des patientes (NP3).

L'acétate de médroxyprogestérone (DMPA) permet de diminuer les symptômes douloureux pour 80 à 90 % des patientes traitées (dysménorrhées, dyspareunies, douleurs pelviennes chroniques) avec maintien des effets à 6 mois de la fin des traitements (NP2). Le DMPA est responsable d'effets indésirables fréquents à type de métrorragies, céphalées, hyperandrogénie clinique, diminution de la DMO (NP2).

Le danazol par voie vaginale a été évalué en association avec le SIU au LNG 52mg après échec du SIU au LNG seul. Il permettrait de réduire les EVA pour la dysménorrhée, la dyschésie et les dyspareunies profondes chez les patientes ayant un nodule de la CRV (NP4). Le danazol par voie orale n'est plus recommandé en raison de ses effets indésirables.

Il n'existe pas de preuve de l'efficacité de la dydrogestérone (NP3).

Aucune donnée récente n'a été publiée avec l'acétate de chlormadinone, le nomégestrol et la médrogestone dans cette indication.

Le diénogest est bien évalué dans l'endométriose. Il bénéficie de l'AMM dans l'indication endométriose, mais n'est pas remboursé en France. Son efficacité sur les douleurs a été montrée contre placebo (NP2), avec une persistance de la réduction des scores de douleurs pelviennes à 12 mois après l'arrêt du traitement (NP3). Il n'y a pas de différence d'efficacité sur les scores de douleurs et la qualité de vie entre le diénogest et les GnRHa (NP1).

Au total : Stratégie thérapeutique pour le traitement hormonal de l'endométriose douloureuse hors infertilité.

Il n'y a pas de données suffisantes dans la littérature permettant de montrer la supériorité d'un traitement hormonal sur un autre pour la prise en charge des douleurs liées à l'endométriose en dehors des contextes de chirurgie (NP1 à 3 en fonction des molécules comparées).

Il est recommandé de prendre en compte les contre-indications, les effets indésirables potentiels, les traitements antérieurs et l'avis de la patiente pour guider le choix de la molécule (Accord d'experts).

Chez une femme ayant une endométriose asymptomatique, il n'y a pas d'indication à prescrire un traitement hormonal en l'absence de demande de contraception (Grade C).

Les traitements hormonaux recommandés en première intention dans la prise en charge de l'endométriose douloureuse sont la contraception par œstroprogestatifs ou le SIU au LNG à 52 mg (Grade B).

En raison du risque thromboembolique, il est recommandé de suivre les règles de bonne pratique concernant l'usage des COP (HAS 2013).

Les données concernant l'efficacité de la contraception microprogestative orale au désogestrel et de l'implant à l'étonogestrel sont peu nombreuses ; ils peuvent être utilisés en deuxième intention pour la prise en charge de l'endométriose douloureuse hors contexte d'infertilité (Grade C).

En raison de leurs effets secondaires, les GnRHa en association à une *add-back* thérapie et le diénogest sont recommandés en deuxième intention dans la prise en charge de l'endométriose douloureuse hors contexte d'infertilité (Grade C).

Il n'est pas recommandé de prescrire le DMPA ou le danazol *per os* compte tenu de leurs effets indésirables.

Il n'y a pas de données suffisantes permettant de préciser la place des autres macroprogestatifs disponibles en France dans la stratégie de prise en charge de l'endométriose douloureuse.

2 Traitements hormonaux avant chirurgie de l'endométriose

Les données publiées évaluant l'évolution de la taille des lésions d'endométriose sous traitement médical concernent les endométriomes et les nodules de la cloison recto-vaginale uniquement.

Concernant les endométriomes, seule la COP en prise cyclique a été évaluée. Elle permet de réduire le volume des endométriomes d'environ 50 % à 6 mois, ce qui correspond en fait à une faible diminution de diamètre (NP2).

Concernant les nodules d'endométriose de la cloison recto-vaginale (CRV), la COP cyclique, l'anneau vaginal œstroprogestatif, la contraception au désogestrel, l'acétate de noréthistérone et les GnRHa permettent de réduire de 17 à 21 % le volume des lésions à 12 mois (NP3). Cependant, une augmentation de volume est constatée pour 8 à 16 % des patientes.

Avant chirurgie, il n'y a pas de preuve permettant de recommander systématiquement un traitement hormonal pré-opératoire dans le seul but de prévenir le risque de complication chirurgicale, de faciliter la chirurgie, ou de diminuer le risque de récidive de l'endométriose (Accord d'experts).

3 Traitements hormonaux après chirurgie de l'endométriose

Les études évaluant l'efficacité des traitements hormonaux après chirurgie de l'endométriose décrivent rarement la sévérité de l'atteinte endométriosique initiale, le type de chirurgie réalisée et le caractère exhaustif de celle-ci.

En l'absence de souhait de grossesse, il est recommandé de prescrire un traitement hormonal postopératoire afin de réduire le risque de récidive douloureuse de l'endométriose et d'améliorer la qualité de vie des patientes (Grade B).

Contraception par œstroprogestatifs

Quelle efficacité sur les récidives de douleurs liées à l'endométriose en postopératoire ?

La COP en prise cyclique diminue de 40 à 69 % le risque de récidive de la dysménorrhée après la chirurgie (NP1). Il existe une disparition des effets protecteurs à long terme lorsque le traitement est interrompu (NP2). L'effet sur les douleurs pelviennes non cycliques et les dyspareunies est inconstant.

Aucune étude ne compare la voie orale aux autres voies d'administration. Lorsque l'on compare l'anneau vaginal au patch transdermique, la satisfaction globale des patientes est meilleure avec l'anneau vaginal (NP2) ; la dysménorrhée et les dyspareunies sont moins fréquentes avec l'anneau qu'avec le patch en cas de nodules de la CRV (NP3).

Le schéma continu permet de réduire la dysménorrhée grâce à l'aménorrhée induite, mais il ne semble pas plus efficace que le schéma discontinu pour la prise en charge des douleurs non cycliques et des dyspareunies (NP2).

La contraception œstroprogestative peut être proposée en première intention pour prévenir le risque de récidive des douleurs liées à l'endométriose en postopératoire. Lors de la prescription d'une COP en postopératoire, il est recommandé de privilégier une administration continue en cas de dysménorrhée (Grade B).

Quelle efficacité pour prévenir le risque de récidive des endométriomes opérés ?

La COP permet de réduire le risque de récidive à long terme des endométriomes opérés tant qu'elle est poursuivie (NP2). Le bénéfice n'est pas retrouvé à long terme lorsque la COP est interrompue après 6 mois de traitement (NP1). Le taux de récidive des endométriomes à long terme est plus faible lorsque la COP est poursuivie plus longtemps (NP2)

Les schémas continus et discontinus de COP sont associés à un taux de satisfaction similaire des patientes, mais avec près de trois fois plus d'arrêts de traitement liés à des d'effets indésirables chez les patientes ayant un schéma continu (NP2).

Concernant le taux de récidive des endométriomes, le bénéfice du schéma continu par rapport au schéma discontinu est discordant selon les études.

Pour prévenir le risque de récidive des endométriomes opérés, en l'absence de contre-indication et de désir de grossesse, il est recommandé de prescrire une COP en postopératoire (Grade B).

Il est recommandé de poursuivre la COP tant que la tolérance du traitement est bonne et qu'il n'y a pas de désir de grossesse (Grade C).

Progestatifs

Parmi les progestatifs, le SIU au LNG 52mg est le mieux évalué en postopératoire. Le SIU au LNG à 52 mg diminue le risque de récidive douloureuse et améliore la qualité de vie des patientes en postopératoire (NP2) avec un effet similaire aux GnRHa (NP1).

Le DMPA n'a pas été évalué contre placebo. Il est supérieur à la COP en prise cyclique pour la prise en charge de la dysménorrhée en postopératoire (EVA à 6 mois = 0), sans différences sur le taux de satisfaction (> 90 %), les dyspareunies et les douleurs pelviennes chroniques (NP2).

La contraception orale au désogestrel permet une réduction de 3 points de la douleur mesurée par l'EVA globale à 6 mois postopératoire sans supériorité par rapport à une COP (NP3).

Il n'y a pas de différence d'efficacité en postopératoire entre le diénogest et les GnRHa concernant le taux de récidive des lésions d'endométriose évaluées par cœlioscopie de *2nd look*, les scores de douleur et les scores de qualité de vie (NP2).

Agonistes de la GnRH (GnRHa)

Un traitement court (3 mois) par GnRHa en postopératoire n'apporte pas de bénéfice à long terme (5 ans) sur le risque de récidive douloureuse (NP2). Plusieurs études comparant les GnRHa à d'autres traitements (COP, SIU au LNG, diénogest) ont mis en évidence une diminution des récidives et des douleurs postopératoires et une amélioration de la qualité de vie sous GnRHa en postopératoire (NP2 ou NP3).

Les GnRHa precrits pour 6 mois en postopératoire ne permettent pas de réduire le risque de récidive à 18 mois des endométriomes opérés chez les patientes ayant une endométriose stade 3 ou 4 (NP2).

Les GnRHa ne sont pas recommandés en postopératoire dans le seul but de prévenir la récidive d'endométriome (Grade B).

L'administration postopératoire immédiate *versus* J1 du cycle suivant permet de réduire de 15 % la fréquence et la durée des saignements, sans bénéfices sur l'importance des douleurs pelviennes, dysménorrhées et dyspareunies (NP2).

Synthèse de la stratégie hormonale postopératoire hors souhait de grossesse

Les études comparant différents traitements en postopératoire ne mettent pas en évidence de différences d'efficacité sur le risque de récidive douloureuse.

Seul le DMPA permet une amélioration des dysménorrhées supérieure à la COP, sans différence sur la satisfaction, les douleurs non cycliques et les dyspareunies (NP3).

Compte tenu des données d'efficacité disponibles et des effets indésirables, la COP ou le SIU au lévonorgestrel 52 mg sont recommandés en première intention en l'absence de désir de grossesse en postopératoire (Grade B).

4 Place des « nouveaux traitements » de l'endométriose.

La littérature est insuffisante pour apporter une preuve de l'intérêt en pratique clinique des anti-aromatases, des SERM et des SPRM pour la prise en charge de l'endométriose douloureuse.

L'utilisation d'un traitement pré-opératoire par infliximab (anti-TNF-α) n'apporte pas de bénéfices sur la réduction des symptômes douloureux ou sur la réduction du volume des lésions chez les patientes ayant un nodule de la cloison recto-vaginale (NP2).

En postopératoire, la goséréline seule pendant 6 mois est associée à un taux de récidive à 2 ans supérieur par rapport à l'association goséréline + anastrazole (NP2).

En l'absence de données suffisantes, les anti-aromatases, les SERM, les SPRM et les anti-TNF-α ne sont pas recommandés pour la prise en charge de l'endométriose douloureuse (Grade C).

L'élagolix (antagoniste de la GnRH) est efficace pour réduire les dysménorrhées et les douleurs pelviennes non cycliques à 3 et 6 mois, mais il est associé à des effets indésirables à type de syndrome climatérique, baisse de la DMO et céphalées (NP2).

Les données actuelles ne permettent pas encore de recommander l'élagolix en dehors d'essais cliniques pour le traitement de l'endométriose douloureuse (Grade C).

Le raloxifène (SERM) pendant 6 mois après chirurgie d'exérèse complète d'endométriose est associé à une recrudescence des symptômes douloureux plus rapide et plus fréquente qu'avec un placebo (NP2).

Il est recommandé de ne pas prescrire de SERM en postopératoire d'une chirurgie d'endométriose (Grade B).

Ces recommandations sont susceptibles d'être modifiées en fonction des résultats des essais thérapeutiques en cours.

5 Traitement hormonal de l'endométriose douloureuse chez l'adolescente

L'endométriose est retrouvée en cœlioscopie chez au moins 12 % des adolescentes ayant une dysménorrhée sévère (NP2). En cas de douleurs pelviennes chroniques résistantes aux traitements de première ligne, la prévalence des lésions endométriosiques chez les adolescentes peut atteindre 75 %.

Chez l'adolescente, le pic de DMO est atteint vers l'âge de 16 ans. Il faut donc être particulièrement attentif à l'impact osseux des traitements hormonaux proposés avant cet âge.

L'intérêt de la contraception œstroprogestative et microprogestative n'a pas été évalué spécifiquement chez les adolescentes ayant une endométriose douloureuse. En revanche, le bénéfice de la COP a été montré sur la dysménorrhée de l'adolescente.

En l'absence de contre-indication, compte tenu de leur efficacité sur la dysménorrhée et sur les douleurs liées à l'endométriose chez l'adulte ainsi que de leur bonne tolérance, il est recommandé de prescrire une contraception œstroprogestative ou micro-progestative en première intention chez l'adolescente ayant une endométriose douloureuse (Accord d'experts).

En cas d'échec de la stratégie de première intention, il est recommandé de demander un avis spécialisé pour préciser la meilleure stratégie diagnostique et thérapeutique à adopter (Accord d'experts).

Le diénogest et les GnRHa sont efficaces sur les douleurs liées à l'endométriose chez les adolescentes (NP2). L'*add-back* thérapie associant un œstrogène et un progestatif a été évaluée spécifiquement chez les adolescentes. Elle permet d'améliorer la qualité de vie et de réduire la baisse de DMO chez les adolescntes traitées par GnRHa (NP2).

Il est recommandé de ne pas prescrire les GnRHa en première intention chez l'adolescente en raison des risques de déminéralisation osseuse (grade B).

Chez l'adolescente, les GnRHa ne doivent pas être prescrit avant 16 ans. La durée de prescription ne doit pas dépasser 12 mois dans le cadre de l'AMM.

Les GnRHa doivent être associés à une *add-back* thérapie comportant au moins un œstrogène afin de prévenir la baisse de densité minérale osseuse et d'améliorer la qualité de vie (Grade B).

6 Antalgiques et alternatives thérapeutiques non médicamenteuses

Ces thérapeutiques s'appliquent à l'ensemble des patientes ayant une endométriose douloureuse, après évaluation globale de la douleur et de son retentissement.

La récurrence des douleurs liées à une endométriose impose de considérer ces douleurs comme un syndrome douloureux chronique sous-tendu par des mécanismes physiopathologiques inflammatoires et neuropathiques (NP1).

Les thérapeutiques antalgiques médicamenteuses

Il n'y a pas de données évaluant l'efficacité du paracétamol ou des opioïdes de palier 2 et 3 dans l'endométriose douloureuse.

La prescription d'AINS au long cours n'est pas recommandée car ils ont des effets secondaires importants gastriques et rénaux (Grade B).

Si une origine neuropathique de la douleur est avérée, elle doit faire l'objet d'un traitement spécifique (Grade C).

La gabapentine et l'amitryptiline ont un intérêt dans le traitement de douleurs pelviennes chroniques (NP2/3), mais n'ont pas été évaluées spécifiquement dans l'endométriose douloureuse.

Les options thérapeutiques non médicamenteuses

Le recours aux thérapeutiques alternatives est fréquent parmi les patientes ayant des douleurs pelviennes chroniques (NP2). Certaines thérapeutiques ont été évaluées uniquement dans les dysménorrhées ou les douleurs pelviennes chroniques.

Aucune donnée n'est disponible sur l'efficacité des différents régimes alimentaires. Les plantes médicinales et l'aromathérapie n'ont pas été étudiées dans l'endométriose douloureuse. La supplémentation par antioxydants et vitamines reste peu évaluée.

Les données sont insuffisantes pour recommander des régimes alimentaires ou des suppléments vitaminiques en cas d'endométriose douloureuse (Accord d'experts).

Les études menées sur les herbes chinoises semblent montrer, dans certaines circonstances d'utilisation, une efficacité modérée. À ce jour, la prudence s'impose pour l'utilisation des formes proposées à la vente en France ou disponibles sur Internet.

Pour l'évaluation des traitements physiques, l'aveugle est difficile à obtenir. La notion de placebo, quand il est possible, est également complexe et sa validité limitée.

L'acupuncture, l'ostéopathie et le yoga ont montré une amélioration de la qualité de vie chez des patientes ayant des douleurs liées à l'endométriose (NP4).

La *neurostimulation transcutanée* (TENS) a montré son intérêt dans les dysménorrhées primaires (NP2). Elle n'a pas été évaluée spécifiquement dans l'endométriose.

La relaxation type Jacobson (contraction-décontraction musculaire) a été évaluée chez des patientes chinoises souffrant d'endométriose, avec un bénéfice pour l'anxiété et la qualité de vie (NP3).

Les prises en charge non médicamenteuses qui ont montré une amélioration de la qualité de vie peuvent être proposées en complément de la prise en charge médicale de l'endométriose (Accord d'experts).

La prise en charge de la douleur chronique avec une attention soutenue portée au patient apparaît bénéfique (NP4). L'approche globale et pluridisciplinaire semble utile dans les soins à apporter aux patientes souffrant d'endométriose. Une évaluation de l'intensité, de la typologie, des retentissements comportementaux, du contexte personnel liés à la douleur est le gage d'une attitude thérapeutique adaptée avec une efficacité potentialisée.

En cas de douleurs chroniques, une évaluation interdisciplinaire (gynécologues, algologues, sexologues, psychologues et assistantes sociales) est recommandée (Accord d'experts).

14. Endométriose minime à modérée : Résultats du traitement chirurgical sur la douleur et l'infertilité et modalités techniques. Quelles stratégies thérapeutiques ?

RCP CNGOF HAS 2017

Résumé

L'endométriose minime à modérée (stade 1 à 2) peut être responsable de douleurs pelviennes et d'infertilité, mais peut également être retrouvée chez des patientes asymptomatiques. La prévalence des patientes asymptomatiques atteintes d'endométriose minime à modérée n'est pas connue de façon claire, mais des lésions d'endométriose typiques sont retrouvées chez 5 à 10 % des femmes asymptomatiques et plus de 50 % des femmes douloureuses et/ou infertiles.

Le traitement laparoscopique des lésions d'endométriose minime à modérée est légitime en cas de douleurs pelviennes puisque l'on a montré que leur destruction diminuait de façon significative les douleurs par rapport à la laparoscopie diagnostique. Dans ce contexte, les techniques d'ablation et d'excision donnent des résultats équivalents en termes de diminution des douleurs. Par ailleurs, l'analyse de la littérature ne soutient pas l'intérêt de la destruction des nerfs utérins dans les dysménorrhées liées à l'endométriose minime à modérée. Il est donc recommandé de traiter ces lésions quand elles sont découvertes lors d'une laparoscopie réalisée dans le cadre de douleurs abdomino-pelviennes ; ceci réduit les douleurs à court et moyen terme. En revanche, il n'est pas recommandé de les traiter chez les patientes asymptomatiques. Il n'existe pas d'étude disponible évaluant l'intérêt du traitement chirurgical des lésions d'endométriose péritonéales superficielles isolées en cas de douleurs pelviennes.

Concernant le traitement des lésions minimes à modérées chez les femmes infertiles, seules deux études méritent d'être retenues, et toutes deux montrent que la laparoscopie opératoire avec excision ou ablation des lésions et adhésiolyse est supérieure à la laparoscopie diagnostique en termes d'augmentation du taux de grossesse.

Par contre, il n'est pas recommandé de traiter chirurgicalement ces lésions lorsqu'elles sont asymptomatiques, car rien ne prouve qu'elles évolueront vers une maladie symptomatique. Il n'y pas d'étude qui évalue l'intérêt de traiter ces lésions lorsqu'elles sont de découverte fortuite.

L'utilisation des barrières anti-adhérentielles permet une réduction des scores d'adhérences postopératoires ; en revanche, le bénéfice clinique en termes de réduction du risque de douleurs ou d'infertilité n'a encore été démontré par aucune étude clinique de bon niveau de preuve.

Introduction

Des lésions microscopiques d'endométriose peuvent se retrouver sur du péritoine, d'apparence macroscopique normale chez plus de 10 % des femmes (1, 2). Des lésions d'endométriose subtiles ou atypiques sont retrouvées chez plus de 80 % des femmes douloureuses et/ou infertiles. La prévalence des patientes asymptomatiques atteintes d'endométriose superficielle n'est pas connue de façon claire, mais des lésions d'endométriose typiques sont retrouvées chez 5 à 10 % des femmes asymptomatiques et plus de 50 % des femmes douloureuses et/ou infertiles. L'évolution naturelle de ces lésions reste peu connue (3).

Recherche documentaire

Une recherche bibliographique a été réalisée sur la base de données *Medline*, *Google Scholar* et *Cochrane Database*. Les mots clés suivants ont été utilisés dans la recherche : « *Endometriosis* » AND « *Superficial endometriosis* » OR « *Peritoneal endometriosis* » OR « *Pain* » « *Fertility* » OR « *Surgery* » OR « *Laparoscopy* » OR « *Laparotomy* ».

Cette recherche a été limitée aux publications en langue française et anglaise, en se focalisant sur les 10 dernières années. Les articles ont été sélectionnés sur la base du titre, puis du résumé et enfin de l'article intégral. Ont été exclus les cas cliniques et les commentaires, en privilégiant les revues systématiques, méta-analyses et essais contrôlés randomisés. Les références pertinentes à la fin de chaque article ont aussi été étudiées.

La chirurgie est-elle efficace en cas de douleur pelvienne associée à des lésions d'endométriose minime à modérée ?

Quels résultats :

Concernant les résultats du traitement chirurgical des lésions minimes à modérées sur la douleur, l'étude de la littérature ne montre pas de nouveauté par rapport aux recommandations de 2006 en dehors de méta-analyses.

Une récente méta-analyse (4) était en faveur d'une supériorité de la laparoscopie avec destruction des lésions par rapport à la laparoscopie diagnostique sur l'évaluation de la douleur 6 mois après la chirurgie (OR = 5,72 95 % CI 3,09-10,60) (5-8). Seule l'une de ces études rapporte l'évaluation de la douleur à 1 an et est en faveur de la laparoscopie opératoire (OR = 7,72 95 % CI 2,97-20,06) (8).

Sutton *et al.*, dans une étude prospective randomisée en double aveugle, ont comparé l'efficacité sur la douleur à 6 mois de l'association vaporisation laser, adhésiolyse et section des nerfs végétatifs utérins chez des patientes présentant une endométriose minime à modérée (stades 1, 2 et 3) avec une attitude expectative. L'effectif était restreint (63 patientes) et certaines patientes pouvaient présenter des lésions d'endométriose profonde. Néanmoins, ils ont montré la supériorité de la laparoscopie sur l'attitude expectative en termes de douleurs postopératoires. Le taux d'amélioration des douleurs était de 62,5 % à 6 mois et 56,3 % à 1 an dans le groupe étudié, *versus* 22,6 % à 6 mois dans le groupe témoin (OR 5,7, IC 95 % 1,9-17,3) (5). Une aggravation des lésions a été observée chez 29 % des patientes du groupe témoin lors d'une cœlioscopie de *2nd look* pratiquée 6 mois plus tard. Les résultats de l'étude étaient donc en faveur du traitement chirurgical avec destruction des lésions d'endométriose chez les patientes douloureuses et confirmaient le caractère potentiellement évolutif des lésions en absence de traitement. Cependant, il n'y a pas de preuve que la destruction des nerfs utérins soit un élément nécessaire car elle n'a pas d'effet sur les dysménorrhées liées à l'endométriose (9,10).

L'essai randomisé d'Abbott concerne des patientes atteintes d'endométriose de stade II à IV (6). Il s'agissait d'une étude contrôlée en aveugle comparant l'excision au placebo. La proportion de patientes ne présentant que des lésions péritonéales minimes à modérées est donc moindre que dans l'étude de Sutton. Cet essai comparait les effets à 6 mois sur la douleur pelvienne et sur la qualité de vie d'une cœlioscopie opératoire immédiate d'excision des lésions d'endométriose *versus* une cœlioscopie diagnostique simple. Le groupe cœlioscopie simple était opéré après l'évaluation faite à 6 mois. L'effectif calculé requis était de 40 pour montrer une diminution de 50 % de la douleur. Trente-neuf patientes ont été incluses. Une amélioration significative de la douleur à 6 mois a été observée chez 80 % (16/20) des patientes du groupe chirurgie immédiate contre 32 % (6/19) du groupe cœlioscopie diagnostique simple (OR 8,7, IC 95 % 2-37,4). L'amélioration significative de la qualité de vie à 6 mois mesurée par l'EQ-5D et le SF-12 a été également observée. L'effet placebo de la cœlioscopie est donc confirmé à hauteur de 32 %. Les résultats prouvent l'efficacité de la chirurgie d'exérèse des lésions de l'endométriose sur les symptômes douloureux et la qualité de vie.

Si des lésions d'endométriose minime à modérée sont identifiées lors d'une laparoscopie réalisée dans un contexte de douleurs pelviennes, la méta-analyse de Jacobson recommande de les traiter (4).

Conclusion : *Le traitement chirurgical des lésions péritonéales minimes à modérées réduit les douleurs associées aux lésions d'endométriose péritonéale minime à modérée (NP1).*

Quelle technique ?

La laparotomie et la laparoscopie sont d'efficacité identique dans le traitement de l'endométriose associée à des douleurs pelviennes, néanmoins la laparoscopie est associée à une diminution des douleurs postopératoires, une réduction de la durée d'hospitalisation et une récupération plus rapide. Elle diminue les complications pariétales et infectieuses (11) ainsi que le risque adhérentiel (12) (NP2).

Les techniques d'ablation et d'excision péritonéale peuvent toutes deux être envisagées car d'efficacité identique sur la douleur en rapport avec l'endométriose (13,14). Néanmoins, l'excision permet d'obtenir une preuve anatomo-pathologique des lésions.

Dans une étude prospective randomisée en double aveugle, Healey a comparé l'ablation et l'excision des lésions en termes de réduction de douleurs postopératoires (14). Il s'agissait essentiellement de stades 1 et 2. Un questionnaire était réalisé à 3, 6, 9 et 12 mois après la chirurgie. Les deux bras comprenaient 49 et 54 patientes. Dans les deux bras, on retrouvait une amélioration des douleurs, mais il n'a pas été montré de différences significatives entre les deux techniques en termes de réduction de douleurs à 12 mois.

Dans une étude prospective randomisée, Wright n'a pas montré de différence entre les deux techniques chirurgicales, ablation ou excision. Il s'agissait également de stades 1 et 2. Cette étude était aussi réalisée par questionnaire avec un effectif plus modeste, chaque bras comprenait 12 patientes (13).

Dans une étude plus récente, Healey montre que, quelle que soit la technique, on retrouve une diminution significative des symptômes douloureux à 5 ans de la chirurgie (15). Néanmoins, les deux groupes incluent des stades élevés AFSr, et donc pas uniquement des lésions d'endométriose minime à modérée. Le suivi à 5 ans concernait 42 et 40 patientes dans les deux bras. Pour tous les symptômes, les scores EVA étaient significativement réduits 5 ans après la chirurgie. La douleur globale, la durée de la douleur et les dyspareunies étaient significativement réduites à 12 mois, mais les symptômes continuaient à s'améliorer ensuite. Les douleurs à 5 ans étaient inférieures à celles décrites à 12 mois. À 5 ans, la douleur diminuait de 2,9 points EVA en moyenne en termes de douleur globale. Les auteurs signalent néanmoins que l'excision semble plus efficace sur la dyspareunie, mais il est probable que ce groupe de patientes souffrait de lésions profondes et donc plus dyspareuniantes.

Les énergies utilisées en laparoscopie sont la coagulation monopolaire ou bipolaire, la vaporisation laser ou à l'énergie plasma, les ultrasons. Aucun essai randomisé ne permet actuellement de comparer l'efficacité d'une technique chirurgicale à une autre dans le traitement de l'endométriose minime à modérée. Sur un modèle animal, Bourdel *et al.* ont montré une diminution du taux d'adhérences postopératoires avec l'excision des lésions péritonéales superficielles ou la vaporisation par l'énergie plasma en comparaison avec la coagulation bipolaire pourvoyeuse de séquelles adhérentielles chez la moitié des cas (16).

Conclusion : *Les techniques d'ablation et d'excision péritonéale des lésions d'endométriose péritonéale minime à modérée peuvent toutes deux être envisagées car d'efficacité identique (NP1).*

La chirurgie est-elle efficace en cas d'infertilité associée à des lésions d'endométriose minime à modérée ?

Sur ce point, il n'y pas de données nouvelles et innovantes depuis les recommandations de 2006.

Quel résultat ?

Dans une récente méta-analyse, Jacobson a retenu seulement deux études randomisées (17, 18). Les deux comparaient le traitement laparoscopique d'endométriose minime à modérée à la laparoscopie diagnostique (19). Aucune de ces deux études n'a inclus de patientes porteuses d'endométriose sévère ou d'endométriomes.

Marcoux *et al.*, dans une étude prospective, randomisée contrôlée comparaient la laparoscopie avec coagulation des lésions et adhésiolyse avec l'abstention thérapeutique (laparoscopie diagnostique). Il s'agissait d'une étude multicentrique incluant 25 centres canadiens. Sept-cent-dix-sept patientes infertiles ont été incluses, mais 369 sont devenues inéligibles lors de la laparoscopie, le plus souvent car l'endométriose n'était pas confirmée. Les patientes, âgées de 20 à 39 ans, étaient porteuses d'une infertilité d'au moins 12 mois sans étiologies autres qu'une endométriose de stade 1 à 2 de la classification AFSr. Les auteurs ont observé un taux de grossesse significativement plus élevé dans le groupe chirurgie (30,7 *vs* 17,7 %) après 36 semaines de suivi postopératoire (OR = 1,95 ; IC : 95 % 1,18-3,22) (17).

En revanche, Parazzini *et al.*, dans une étude multicentrique (sept centres) randomisée contrôlée, ont comparé la résection-ablation des lésions d'endométriose par laparoscopie à l'abstention thérapeutique chez 96 patientes (à 1 an de suivi, 51 patientes dans le groupe ablation ou résection et 45 patientes dans le groupe laparoscopie diagnostique). Les patientes avaient moins de 37 ans, avaient une infertilité d'au moins 2 ans et étaient porteuses d'une endométriose de stade 1 à 2. La moitié des patientes de chaque bras avait reçu des agonistes de la GnRH pendant 3 mois en période postopératoire, ce qui n'était pas le cas dans l'étude de Marcoux. Les auteurs ne retrouvaient pas de différences significatives en termes de fertilité 1 an près l'intervention. Les taux d'accouchements étaient similaires dans les deux groupes (19,6 *versus* 22,2 %) (OR = 0,85 ; IC : 95 % 0,32-2,28) (18).

Au total, et sur 437 patientes, en termes de taux de naissances d'enfants vivants et d'évolution de la grossesse après 20 semaines, la méta-analyse de Jacobson conclut à la supériorité du traitement laparoscopique avec résection complète des lésions (OR : 1,64 ; IC 95 % : 1,05-2,57). Cette méta-analyse montre également l'avantage de la laparoscopie chirurgicale en termes de taux de grossesses cliniques (OR = 1,66 ; IC 95 % 1,09-2,51). Ces résultats sont néanmoins à interpréter avec prudence, Marcoux rapportant un large avantage de la chirurgie, alors que Parazzini ne rapportait pas de différences significatives. En termes de perte fœtale, la méta-analyse ne montrait pas d'avantage de la laparoscopie chirurgicale par rapport à la laparoscopie diagnostique. L'OR était de 1,33 (IC 95 % ; 0,60-2,94) en faveur de la laparoscopie diagnostique (19).

D'autres études, non retenues dans la méta-analyse, étaient également en faveur de la supériorité de la laparoscopie opératoire en termes de grossesse. Ainsi, Adamson a publié une analyse des études non contrôlées évaluant l'efficacité de la chirurgie en cas d'infertilité liée à l'endométriose. Le taux de grossesse était de 38 % (95 % CI 28 à 48), plus élevé dans le groupe chirurgie que dans le groupe contrôle traitement médical (20).

Par ailleurs, en 1987, Nowroozi a publié un essai prospectif et randomisé qui portait sur 123 patientes infertiles atteintes d'endométriose modérée. Il s'agissait soit de réaliser une coagulation des lésions (n = 69), soit de réaliser une laparoscopie diagnostique (n = 54). À 8 mois, 42 patientes du premier groupe était enceintes (60,8 %) contre dix patientes dans le second groupe (18,5 %). Il conclut donc que le traitement des lésions augmente significativement les chances de grossesses spontanées (21).

Jin *et al.*, dans une revue récente portant sur six études, concluent que la laparoscopie dans le traitement de l'infertilité liée à une endométriose superficielle augmente les chances de grossesse et d'accouchements d'enfants vivants (22). Les études de Marcoux et Parazzini restent les deux seules randomisées et contrôlées.

Plusieurs organisations ont produit des *Guidelines* concernant la prise en charge des femmes infertiles présentant de l'endométriose (ESHRE, ASRM, RCOG). Il existe un consensus général en faveur de la destruction laparoscopique des lésions d'endométriose minime à modérée (23, 24).

***Conclusion** : En cas d'endométriose minime à modérée chez une patiente infertile, la cœlioscopie opératoire avec excision ou ablation des lésions avec adhésiolyse est supérieure à la cœlioscopie diagnostique en termes d'augmentation du taux de grossesse (NP1).*

Quelle technique ?

Les patientes souffrant d'endométriose présentent parfois une infertilité associée. Dans la littérature, les résultats décrits concernent le taux de grossesse, de naissances d'enfants vivants, de grossesses multiples, de fausses-couches, de grossesses extra-utérines. Le critère le plus pertinent reste néanmoins le taux de d'accouchements d'enfants vivants, mais il est rarement étudié dans ce contexte.

L'efficacité des différentes techniques chirurgicales est moins bien étudiée (19,21,25). En cas d'endométriose minime à modérée chez une patiente infertile, la laparoscopie opératoire avec vaporisation laser (CO_2) des lésions est associée à un taux cumulé de grossesses spontanées plus élevé que lors de l'utilisation de la coagulation monopolaire (25). Il s'agissait d'une étude prospective et randomisée qui étudiait l'effet sur la fertilité de quatre types de prises en charge. Parmi les 176 patientes infertiles porteuses d'endométriose minime à modérée incluses pendant 4 ans, quatre groupes étaient réalisés. Le premier groupe bénéficiait d'une destruction des lésions ou d'une excision par laser CO_2 (n = 49). Dans le second groupe, les lésions étaient traitées par simple électrocoagulation monopolaire (n = 45). Le troisième groupe n'avait qu'une laparoscopie diagnostique (n = 43). Le quatrième groupe bénéficiait d'une laparoscopie diagnostique suivie d'un traitement par Danazol pendant 3 mois (n = 39). Le taux de grossesse était significativement plus élevé dans le groupe traité par l'ablation ou l'excision laser des lésions à 1, 2 et 3 ans après la chirurgie (25).

***Conclusion** : La vaporisation ou l'excision des lésions d'endométriose minime à modérée chez une femme infertile à l'aide du laser CO_2 semble plus efficace que la coagulation monopolaire en termes de taux de grossesses spontanées (NP2 car une seule étude).*

Y a-t-il une indication à traiter une endométriose superficielle asymptomatique découverte de façon fortuite lors d'une chirurgie ?

Il n'existe pas d'étude clinique étudiant l'indication de traiter une endométriose superficielle de découverte fortuite et asymptomatique. De plus, une étude de suivi conclut qu'il existe un risque de transformer une endométriose superficielle asymptomatique en une endométriose symptomatique (26). Par ailleurs, les risques inhérents à cette chirurgie ne sont pas nuls. Dans son étude, Moen a évalué le taux d'endométrioses diagnostiquées lors de laparoscopies pour ligatures tubaires et donc *a priori* asymptomatiques. Il s'agissait d'une étude prospective chez des femmes stérilisées entre 1986 et 1989. Le suivi avait été fait par un questionnaire réalisé en 2001. Lors de ce suivi, 39 patientes étaient porteuses de lésions au minimum de stade 1, alors que 157 étaient indemnes de lésions. De façon surprenante, les douleurs pelviennes étaient reportées de façon plus fréquente dans le groupe contrôle que chez les femmes porteuses de lésions d'endométriose superficielle (28 % *vs* 6 %). Il n'y avait pas de différences entre les deux groupes en termes de dysménorrhées, de douleurs pré-menstruelles et de dyspareunies.

Proposition de recommandation :

Il n'est pas recommandé de traiter chirurgicalement une endométriose péritonéale superficielle asymptomatique car rien ne prouve qu'elle évoluera vers une maladie symptomatique. Il n'y a pas d'étude qui évalue l'intérêt de traiter des lésions superficielles de découverte fortuite. D'autre part, il semble qu'il y ait un risque de transformer une maladie asymptomatique en une maladie symptomatique.

Quelle prévention des adhérences ?

Une récente revue de la littérature réalisée sur la prévention des adhérences postopératoires en chirurgie gynécologique ne met pas en évidence l'intérêt de l'utilisation des barrières anti-adhérentielles en termes de diminution des douleurs postopératoires ou en termes d'amélioration de la fertilité (27). Les études concernent de nombreux agents, et les méthodologies employées ne sont pas toujours clairement décrites. Les études sont souvent commandées par les firmes produisant les produits, et de nombreux biais sont retrouvés. Les niveaux de preuves sont faibles ou modérés. Par ailleurs, une seule étude contrôlée randomisée concerne la prévention des adhérences postopératoires dans la prise en charge de l'endométriose uniquement (28).

Une revue récente de l'ESHRE évoque également ce sujet. De nombreux agents anti-adhérentiels (acide hyaluronique, membrane de polytétrafluoroéthylène, etc.) ont été étudiés, et les résultats sont faibles en termes de niveau de preuve (24). Cette étude conclut qu'il n'est pas raisonnable d'utiliser ces barrières après chirurgie pour endométriose pour prévenir les adhérences postopératoires. Il n'a pas été montré de bénéfices (29,30).

L'ESHRE avertit néanmoins les cliniciens que certains agents (polytétrafluoroéthylène *surgical membrane*, acide hyaluronique) ont montré leur intérêt dans la prévention des adhérences postopératoires dans la chirurgie pelvienne, mais pas spécifiquement dans la prise en charge de l'endométriose.

Conclusion : *L'utilisation des barrières anti-adhérentielles n'a pas montré d'intérêt en termes de prévention des douleurs ou d'amélioration de la fertilité postopératoire dans un contexte de prise en charge d'endométriose (NP3).*

Références

1. Vasquez G, Cornillie F, Brosens IA. Peritoneal endometriosis: scanning electron microscopy and histology of minimal pelvic endometriotic lesions. Fertil Steril. 1984;42(5):696-703.

2. Nisolle M, Paindaveine B, Bourdon A, Berliere M, Casanas-Roux F, Donnez J. Histologic study of peritoneal endometriosis in infertile women. Fertil Steril. 1990;53(6):984-8.

3. Fernandez H. [Endometriosis: a consensus]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2007;36(2):91.

4. Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Koninckx PR, Garry R. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2009(4):CD001300.

5. Sutton CJ, Ewen SP, Whitelaw N, Haines P. Prospective, randomized, double-blind, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal, mild, and moderate endometriosis. Fertil Steril. 1994;62(4):696-700.

6. Abbott J, Hawe J, Hunter D, Holmes M, Finn P, Garry R. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. Fertil Steril. 2004;82(4):878-84.

7. Jarrell J, Mohindra R, Ross S, Taenzer P, Brant R. Laparoscopy and reported pain among patients with endometriosis. J Obstet Gynaecol Can. 2005;27(5):477-85.

8. Tutunaru D, Vladareanu R, Dumitrascu M, Alexandru B. Placebo effect of diagnostic laparoscopy alone in mild endometriosis. Gynaecology and Obstetrics. 2006;2:144.

9. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, *et al.* ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. Hum Reprod. 2005;20(10):2698-704.

10. Proctor ML, Latthe PM, Farquhar CM, Khan KS, Johnson NP. Surgical interruption of pelvic nerve pathways for primary and secondary dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev. 2005(4):CD001896.

11. Chapron C, Dubuisson JB, Morice P, Chavet X, Foulot H, Aubriot FX. [Celiosurgery in gynecology. Indications, benefits and risks]. Ann Chir. 1994;48(7):618-24.

12. Chapron C, Querleu D, Mage G, Madelenat P, Dubuisson JB, Audebert A, *et al.* [Complications of gynecologic laparoscopy. Multicentric study of 7,604 laparoscopies]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 1992;21(2):207-13.

13. Wright J, Lotfallah H, Jones K, Lovell D. A randomized trial of excision *versus* ablation for mild endometriosis. Fertil Steril. 2005;83(6):1830-6.

14. Healey M, Ang WC, Cheng C. Surgical treatment of endometriosis: a prospective randomized double-blinded trial comparing excision and ablation. Fertil Steril. 2010;94(7):2536-40.

15. Healey M, Cheng C, Kaur H. To excise or ablate endometriosis? A prospective randomized double-blinded trial after 5-year follow-up. J Minim Invasive Gynecol. 2014;21(6):999-1004.

16. Bourdel N, Chauvet P, Roman H, Pereira B, Somcutian O, Dechelotte PJ, *et al.* Comparison between resection, bipolar coagulation and Plasmajet(R): A preliminary animal study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017;211:127-33.

17. Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. N Engl J Med. 1997;337(4):217-22.

18. Parazzini F. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. Hum Reprod. 1999;14(5):1332-4.

19. Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Farquhar C, Koninckx PR, Olive D. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010(1):CD001398.

20. Adamson GD, Pasta DJ. Surgical treatment of endometriosis-associated infertility: meta-analysis compared with survival analysis. Am J Obstet Gynecol. 1994;171(6):1488-504; discussion 504-5.

21. Nowroozi K, Chase JS, Check JH, Wu CH. The importance of laparoscopic coagulation of mild endometriosis in infertile women. Int J Fertil. 1987;32(6):442-4.

22. Jin X, Ruiz Beguerie J. Laparoscopic surgery for subfertility related to endometriosis: a meta-analysis. Taiwan J Obstet Gynecol. 2014;53(3):303-8.

23. Abusief ME, Hornstein MD, Jain T, American Society for Reproductive M, Society for Assisted Reproductive T. Assessment of United States fertility clinic websites according to the American Society for Reproductive Medicine (ASRM)/Society for Assisted Reproductive Technology (SART) guidelines. Fertil Steril. 2007;87(1):88-92.

24. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, *et al.* ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod. 2014;29(3):400-12.

25. Chang FH, Chou HH, Soong YK, Chang MY, Lee CL, Lai YM. Efficacy of isotopic 13CO2 laser laparoscopic evaporation in the treatment of infertile patients with minimal and mild endometriosis: a life table cumulative pregnancy rates study. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 1997;4(2):219-23.

26. Moen MH, Stokstad T. A long-term follow-up study of women with asymptomatic endometriosis diagnosed incidentally at sterilization. Fertil Steril. 2002;78(4):773-6.

27. Ahmad G, O'Flynn H, Hindocha A, Watson A. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2015(4):CD000475.

28. Mais V, Ajossa S, Marongiu D, Peiretti RF, Guerriero S, Melis GB. Reduction of adhesion reformation after laparoscopic endometriosis surgery: a randomized trial with an oxidized regenerated cellulose absorbable barrier. Obstet Gynecol. 1995;86(4 Pt 1):512-5.

29. Brown CB, Luciano AA, Martin D, Peers E, Scrimgeour A, diZerega GS, *et al.* Adept (icodextrin 4% solution) reduces adhesions after laparoscopic surgery for adhesiolysis: a double-blind, randomized, controlled study. Fertil Steril. 2007;88(5):1413-26.

30. Trew G, Pistofidis G, Pados G, Lower A, Mettler L, Wallwiener D, *et al.* Gynaecological endoscopic evaluation of

4% icodextrin solution: a European, multicentre, double-blind, randomized study of the efficacy and safety in the reduction of de novo adhesions after laparoscopic gynaecological surgery. Hum Reprod. 2011;26(8):2015-27.

15. Traitement chirurgical des endométriomes. Modalités et résultats en termes de douleur, fertilité et récidive des techniques chirurgicales et de leurs alternatives

RPC CNGOF-HAS

Résumé

Le traitement chirurgical de l'endométriome entre souvent dans un cadre de prise en charge plus globale de l'endométriose. L'endométriome isolé reste exceptionnel.

La kystectomie ovarienne par cœlioscopie est la technique chirurgicale de référence ; cette chirurgie peut altérer la fonction ovarienne ; l'hémostase ovarienne doit être assurée de façon conservatrice pour le stroma ovarien.

La ponction échoguidée du kyste, le drainage cœlioscopique, ou la coagulation bipolaire exclusive ne sont pas recommandés en première intention. Les données actuelles sont insuffisantes pour préciser la place de la destruction au laser ou à l'énergie plasma dans le traitement chirurgical des endométriomes. La sclérothérapie à l'éthanol pourrait constituer une alternative pour les kystes récidivants.

Le risque de récidive augmente en cas de chirurgie incomplète. La recherche et le traitement d'autres localisations pelviennes de l'endométriose sont recommandés lors de la découverte ou de la prise en charge chirurgicale d'un endométriome.

Une évaluation de la réserve ovarienne peut être utile avant la chirurgie pour endométriome.

Mots clés

Endométriome, réserve ovarienne, ponction, kystectomie, excision, sclérothérapie, vaporisation laser, vaporisation plasma, ablation

Introduction

La présence d'endométriome isolé est exceptionnelle, sa fréquence étant de l'ordre de 1 % des cas (1). Traiter de la question de la prise en charge chirurgicale des endométriomes isolés se justifie néanmoins par la difficulté technique de cette prise en charge, la fréquence des endométriomes parmi les kystes organiques de l'ovaire, la symptomatologie attribuée à ces kystes, au lien avec l'infertilité, et enfin aux risques potentiels de récidive. L'endométriome est associé, en plus de la douleur, à un effet délétère sur la fertilité (2) et à une faible réponse aux stimulations ovariennes en assistance médicale à la procréation (AMP) (3).

Recherche documentaire

En 2006 et 2013, sous l'égide du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), des Recommandations pour la pratique clinique (RPC) ont été élaborées sur la prise en charge de l'endométriose et sur les tumeurs de l'ovaire présumées bénignes. Dans ce cadre, la prise en charge des endométriomes a été détaillée (4,5). Notre objectif est de synthétiser les

résultats utiles à la pratique et d'identifier des données nouvelles pertinentes pour la prise en charge des endométriomes à partir d'une mise à jour de la littérature sur les 5 dernières années.

La recherche bibliographique a été réalisée à l'aide des moteurs de recherche *Pubmed* et *Cochrane*. Cette recherche a été limitée aux publications en langue française et anglaise, sans limite de temps, en date du 1er janvier 2017, mais en se concentrant sur les 5 dernières années. Les articles ont été sélectionnés sur la base du résumé. Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés. Ont été exclus les cas cliniques, les commentaires et les études non comparatives.

Les différentes recommandations ont été éditées en fonction des techniques chirurgicales possibles et de leurs potentiels bénéfices en termes de fertilité, douleur et de récidive. Les niveaux de preuve scientifique (NP) des études et les grades de recommandations ont été définis en utilisant la grille de la Haute Autorité de Santé.

1 Impact de l'endométriome sur l'ovaire

1.1 Endométriome et fonction ovarienne

L'endométriome a-t-il un impact sur la fonction ovarienne ?

Deux documents historiques ont étudié la pathologie ovarienne dans le contexte d'endométriome *in situ*. Le premier est l'article de Sampson (6) décrivant, dans une série de 23 cas, les principales caractéristiques de l'ovaire au niveau du site de perforation « hémorragique » des kystes : (I) les kystes étaient généralement petits, entre 2 et 4 cm ; (II) la présence d'adénomyomes associés (connus actuellement en tant qu'endométriose profonde) ; (III) la paroi kystique manifeste une activité similaire à celle de l'endomètre, avec saignement dans la muqueuse tissulaire au moment des menstruations ; (IV) la muqueuse lutéale et endométriale était présente dans 9 % des cas ; et (V) les kystes étaient bilatéraux dans 35 % des cas. Le deuxième article, par le pathologiste Hughesdon (7), a décrit une série de 29 ovaires avec des kystes « chocolats » obtenus au moment de l'hystérectomie chez des patientes plus âgées. Les principales caractéristiques étaient les suivantes : (I) dans 90 % des cas, le mur est identifiable comme un cortex ovarien désorganisé ; (II) dans de nombreux cas, l'invagination n'est pas uniforme, mais couvre une bonne partie de la cavité avec une paroi relativement mince ; (III) en raison de l'étirement, l'architecture normale du cortex interne n'est pas uniforme ; (IV) celui-ci peut subir une métaplasie musculaire lisse allant jusqu'à 86 % des cas, ce qui élimine tout plan de clivage.

La métaplasie des cellules musculaires lisses dans l'ovaire peut être expliquée de deux façons : le muscle lisse peut provenir d'une métaplasie des cellules stromales endométriales ou du stroma ovarien ; les cellules musculaires pourraient être fonctionnellement actives et impliquées dans la génération de la douleur (8).

Des recherches plus récentes sur les caractéristiques immuno-histochimiques confirment que l'endométriome ovarien est associé à une inflammation chronique telle qu'elle se manifeste par une augmentation du stress oxydatif (9), de l'expression du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et Thrombospondine-1 (10,11), de l'expression du facteur transcriptionnel FOXOA3 et de la 8-OHdG (12), de la présence de fibres nerveuses (13) et de l'expression de la cyclooxygénase-2 (14). Ces résultats peuvent expliquer la fibrose cellulaire associée et la métaplasie des cellules musculaires lisses dans le cortex ovarien adjacent.

L'atteinte endométriosique ovarienne est caractérisée par une inflammation chronique, une fibrose cellulaire et une métaplasie des cellules musculaires lisses dans le cortex ovarien adjacent (NP3).

1.2 Endométriome et aspects anatomopathologiques

L'endométriome a-t-il un impact sur la réserve folliculaire ?

La théorie du « *burn out* » folliculaire a été décrite par Kitajima *et al.* (15) en partant du principe que l'endométriome peut causer une inflammation du cortex adjacent et une altération structurale du parenchyme, une fibrose massive et une perte du stroma spécifique à la nidation des follicules primordiaux. Une perte focale de la densité folliculaire peut causer une dysrégulation de la folliculogénèse avec augmentation du recrutement et de l'atrésie selon un cercle vicieux aboutissant à une perte du stock folliculaire dormant et résultant en une baisse globale de la réserve ovarienne. Une comparaison de 13 biopsies de cortex ovarien entre ovaire présentant un endométriome et ovaire controlatéral normal a montré la présence d'une atrésie augmentée des follicules primordiaux et une diminution de leurs diamètres, ainsi que ceux des ovocytes étudiés dans l'ovaire atteint par rapport à l'ovaire sain.

Dans une étude de biopsies corticales sur des kystes ovariens bénins, Maneschi *et al.* (16) ont montré que le cortex ovarien étiré et aminci par la croissance d'une tumeur bénigne est, contrairement aux tératomes ou aux cystadénomes bénins, morphologiquement altéré en présence d'endométriomes, et montre une fibrose corticale, une augmentation des macrophages

chargés d'hémosidérine, et des vaisseaux sanguins épais avec une réduction des complexes folliculaires. Kitajima *et al.* (17) ont montré, sur des biopsies obtenues à partir de résection de kystes ovariens endométriosiques inférieurs à 4 cm de taille, que la densité folliculaire est significativement réduite par rapport au cortex des ovaires controlatéraux normaux. En outre, les modifications du tissu cortical, comme la formation de fibrose et la perte concomitante du stroma spécifique du cortex, ont été également retrouvées dans le cortex des ovaires présentant des endométriomes, quelle que soit leur taille. Les auteurs suggèrent que le diagnostic précoce et l'intervention chez les femmes atteintes d'endométriomes peut être bénéfique pour protéger leur fonction reproductrice.

Kuroda *et al.* (18) ont étudié le tissu ovarien post-kystectomie chez 61 patientes atteintes d'un endométriome supérieur à 4 cm et 42 patientes avec des kystes non endométriosiques pour évaluer histologiquement la densité des follicules. Celle-ci était inversement corrélée à l'âge des patientes. Chez les femmes de moins de 35 ans, la densité relative des follicules observés dans les tissus ovariens sains était constamment plus faible dans le groupe de kystes endométriosiques par rapport au groupe de kystes non endométriosiques, avec le rapport relatif de 35,4 %, 46,8 % et 62,7 %, à 20, 30, et 35 ans respectivement. Il n'y avait pas de différences significatives entre les groupes chez les patientes de plus de 35 ans. L'étude suggère que les endométriomes ovariens ont un effet plus important sur la réserve folliculaire des jeunes femmes. Ceci est en accord avec les observations d'une étude comparant la réserve folliculaire chez 30 patientes présentant des endométriomes de diamètres supérieurs à 20 mm, avec un groupe de 30 patientes témoins infertiles ne présentant pas de kystes endométriosiques (19). Par rapport au groupe témoin, les femmes présentant des endométriomes avaient des taux d'AMH de base plus bas (4,2 *versus* 2,8 ng/ml, respectivement, $p = 0,02$) et un compte de follicules antraux plus bas (14,7 *versus* 9,7, respectivement, $p < 0,01$). La baisse du taux d'AMH était plus importante 6 mois après kystectomie dans le groupe opéré (2,8 *versus* 1,8 ng/ml, $p = 0,02$) indépendamment de la taille du kyste. Le taux d'AMH pré-opératoire était corrélé au niveau de diminution de l'AMH en postopératoire ($r = 0,47$, $p = 0,02$).

La densité des follicules primordiaux dans le cortex adjacent au kyste endométriosique est significativement réduite par rapport au cortex des ovaires controlatéraux normaux ou de ce ceux présentant des kystes non endométriosiques (NP2). Une perte focale de la densité folliculaire liée à l'endométriome peut causer une dysrégulation de la folliculogénèse avec augmentation du recrutement et de l'atrésie résultant en une baisse globale de la réserve ovarienne (NP3).

1.3 Impact de la taille de l'endométriome sur l'ovaire

La taille de l'endométriome a-t-elle un impact sur la réserve ovarienne, sur l'ovulation et sur la réponse ovarienne ?

Chez 70 femmes présentant des endométriomes unilatéraux de 31 mm de diamètre moyen, sans antécédents chirurgicaux notables, les taux d'ovulation sont significativement diminués au niveau des ovaires atteints (31 %) par rapport aux ovaires controlatéraux sains (69 %), $p = 0,002$ (20). En hyperstimulation ovarienne contrôlée, chez 36 candidates à la FIV avec endométriomes unilatéraux, sans antécédents chirurgicaux notables, une réduction moyenne des follicules co-dominants de 25 % (6-44 %) a été observée lorsque le diamètre du kyste dépassait 20 mm (21). Ces observations ont été corroborées par d'autres études plus récentes (22,23). Une étude prospective sur 64 patientes montre que la taille de l'endométriome est inversement corrélée à la réponse ovarienne en termes de follicules matures et d'ovocytes obtenus, après ajustement sur l'âge des patientes et leur réserve de base. La différence avec l'ovaire non atteint est significative dès lors que l'endométriome dépasse 20 mm. Cet effet semble être linéaire et augmente avec la taille de l'endométriome (24).

L'impact de l'endométriome sur la fonction ovarienne augmente avec la taille de celui-ci (NP2).

2 Techniques chirurgicales

2.1 Voies d'abord

Quelles sont les voies d'abord recommandées pour la prise en charge des endométriomes ?

Selon les recommandations CNGOF sur les tumeurs ovariennes bénignes, la cœlioscopie est la voie d'abord de référence pour le traitement chirurgical des kystes ovariens supposés bénins (25). Une revue de la *Cochrane* réalisée par Mederios *et al.* (26) a confirmé l'avantage de la laparoscopie sur la laparotomie dans cette indication, avec une diminution des complications postopératoires, des douleurs postopératoires, de la durée d'hospitalisation et du coût. De plus, selon la revue de la *Cochrane* de Duffy *et al*, c'est la voie privilégiée pour le diagnostic et le traitement de l'endométriose, avec plusieurs avantages comparés à la laparotomie, incluant la diminution du temps de récupération et du coût (27,28). À ces résultats s'ajoutent les avantages connus de la voie laparoscopique en chirurgie gynécologique en comparaison à la laparotomie, avec une diminution significative de la morbidité per- et postopératoire, de la douleur postopératoire, du risque adhérentiel, de la durée d'hospitalisation, de la durée de convalescence et du risque thromboembolique (26,29–36) .

Lorsque l'on s'intéresse à ces deux voies d'abord pour la prise en charge des endométriomes, il n'existe que peu d'études réalisées sur des effectifs réduits. Selon une revue de la littérature en 2011, il n'a pas été montré de différences en termes de récidive, de douleur et de fertilité (37). Sur des cohortes rétrospectives plus récentes, le taux de récidive semble moins important en cas de laparotomie (14,9 *vs* 27,3 % p = 0,02), mais avec un taux de grossesse identique (38) ; et en cas de cœlioscopie, il y a plus de patientes asymptomatiques (39). De plus, le taux de laparoconversion est faible (40). La voie d'abord coelioscopique est d'ailleurs retenue comme le *gold standard* pour la prise en charge des endométriomes par le CNGOF (32).

Quand un traitement chirurgical est décidé, la voie d'abord cœlioscopique est associée à une réduction des complications postopératoires, des douleurs postopératoires, de la durée d'hospitalisation et du coût, par rapport à la laparotomie (NP1). Le traitement par cœlioscopie des endométriomes est au moins comparable à la laparotomie en termes de récidive, de douleurs et de fertilité, avec un faible taux de laparoconversion et une morbidité moindre (NP2).

La cœlioscopie est la voie d'abord de référence pour le traitement chirurgical des kystes endométriosiques (Grade B).

Contrairement aux cas d'endométriose pelvienne, aucune étude n'a spécifiquement comparé la cœlioscopie classique à la cœlioscopie robot-assistée pour la prise en charge des endométriomes, probablement en l'absence d'avantages évidents. La chirurgie robot-assistée nécessite une mise en place longue, avec un temps d'anesthésie plus long et une technique coûteuse (41,42). Jusqu'à présent, les études n'ont pas montré d'avantage significatif par rapport à la voie conventionnelle cœlioscopique pour la chirurgie gynécologique bénigne simple (43). La faisabilité a été montrée pour l'endométriose pelvienne profonde (44) (45) (46,47) (48). L'avantage de la voie cœlioscopique robot-assistée n'a pour le moment pas été démontré dans ce type de prise en charge (48) (36). Selon une dernière étude multicentrique randomisée comparant la voie cœlioscopique (n = 38) à la voie robot-assistée (n = 35) dans la prise en charge de l'endométriose, il n'y a néanmoins pas de différences sur les complications per-opératoires (45), comme évoqué déjà dans une série comparative et des études rétrospectives (41,49,50).

La chirurgie cœlioscopique par trocart unique est en plein développement en chirurgie gynécologique et en cours d'évaluation. La possibilité de l'utilisation de cette technique pour la prise en charge des pathologies bénignes annexielles bénignes a été démontrée (25). L'utilisation aisée de cette technique pour les endométriomes a été confirmée par une revue de la littérature

(51). À partir d'une étude rétrospective (n = 343), la voie *single-port* a été comparée à la voie cœlioscopique classique pour la prise en charge d'endométriomes par kystectomie. L'équipe conclut à la faisabilité et à l'efficacité de cet abord dans ce type de prise en charge, avec une diminution de la durée d'hospitalisation et des douleurs postopératoires (52). Une étude multicentrique contrôlée sur un faible effectif (24 *versus* 28 patientes) comparant « *single 3-channel port* » à la cœlioscopie ne retrouve pas de différences en termes de durée opératoire, de pertes sanguines, de durée d'hospitalisation et de complications. Toutefois, un trocart supplémentaire a été nécessaire dans le groupe *single-port* dans 41,6 % des cas, en particulier en raison de lésions endométriosiques pelviennes associées (53).

La voie cœlioscopique robot-assistée peut être utilisée dans la prise en charge de l'endométriose (NP2), sans bénéfice démontré pour le moment et sans place définie pour les endométriomes. La voie monotrocart peut être utilisée dans la prise en charge de l'endométriome avec, semble-t-il, un bénéfice limité en termes de durée d'hospitalisation et des douleurs postopératoires par rapport à la voie cœlioscopique traditionnelle (NP3).

2.2 Exploration chirurgicale

Faut-il associer d'autres gestes chirurgicaux lors de la prise en charge chirurgicale de kystes endométriosiques ?

L'endométriose ovarienne est présente chez 17 à 40 % des patientes atteintes d'endométriose (1) (54). L'endométriose ovarienne est très rarement isolée, retrouvée dans 50 % des cas environ en association avec une endométriose pelvienne profonde (55). L'endométriose ovarienne est retrouvée dans 45 % des cas en cas de patiente présentant des douleurs pelviennes (56). Elle est moins souvent responsable de douleurs comparées aux autres localisations profondes pelviennes (57). Selon plusieurs sociétés savantes et auteurs, toute prise en charge chirurgicale d'endométriome à visée antalgique doit systématiquement être associée à la recherche et au traitement d'autres localisations pelviennes (36,58–60).

Les lésions récurrentes d'endométriose après chirurgie peuvent provenir de lésions résiduelles ou de cellules *de novo*. Plusieurs études démontrent que le risque de récidive augmente si les lésions ne sont pas traitées complétement lors de la chirurgie initiale et ont tendance à se retrouver en même position (61,62). Sur une cohorte de 68 patientes porteuses d'endométriome, la présence histologique d'endométriose sur le péritoine de la fossette ovarienne a été retrouvée dans 87 % des cas lorsque l'ovaire était adhérent à ce niveau. Les auteurs concluent que l'exérèse de ces lésions péritonéales pourrait potentiellement réduire l'incidence de récidive des endométriomes dans ce cas (63). La rupture pré-opératoire du kyste semble augmenter le risque de récurrence de l'endométriome sur une série rétrospective de 550 kystes endométriosiques prouvés histologiquement (39), mais sans autres données retrouvées dans la littérature (probablement par la difficulté d'étude de ces ruptures pré-opératoires). Pour expliquer ce résultat, les auteurs évoquent l'hypothèse selon laquelle la récidive pourrait survenir *via* des cellules résiduelles au contact du péritoine.

L'endométriome est très rarement isolé. L'endométriose ovarienne est moins souvent douloureuse que les localisations profondes (NP3). Le risque de récidive augmente si toutes les localisations endométriosiques ne sont pas traitées complètement lors de la chirurgie initiale (NP3). Lorsque l'endométriome est accolé dans sa fossette, on retrouve des lésions histologiques d'endométriose sur le péritoine de la zone d'adhésion (NP2).

La recherche et le traitement d'autres localisations pelviennes de l'endométriose sont recommandés lors de la découverte ou de la prise en charge chirurgicale d'un endométriome (Grade C).

2.3 Anti-adhérentiels

Faut-il mettre en place des barrières anti-adhérentielles lors de la prise en charge chirurgicale d'endométriomes ?

Il n'existe pas d'études randomisées spécifiques à l'utilisation de produits anti-adhérentiels lors de la réalisation d'une kystectomie pour endométriome. Une étude randomisée portant sur 215 patientes prises en charge par cœlioscopie pour pathologie gynécologique bénigne (y compris en cas de kystectomie pour endométriome sans précision sur le nombre d'endométriomes traités) a été menée. Liu *et al.* montrent que la mise en place de gel anti-adhérentiel de type hyaluronique (160 ml) en intra-péritonéal sur la zone traitée entraînerait une diminution significative d'adhérences postopératoires sévères, sans effet néfaste observé (64).

Il n'existe pas de données suffisantes pour pouvoir émettre des recommandations sur l'utilisation de barrières anti-adhérentielles dans le cadre de la prise en charge chirurgicale des endométriomes.

2.4 Abstention thérapeutique

L'abstention chirurgicale est-elle possible devant le diagnostic d'un endométriome ?

Un essai randomisé contrôlé et une méta-analyse colligeant cinq études rétrospectives n'ont pas montré une supériorité du traitement chirurgical des kystes endométriosiques de diamètre moyen variant entre 3 et 6 cm avant FIV par rapport à l'expectative en termes de taux de grossesse clinique et des paramètres de la réponse ovarienne à l'hyperstimulation contrôlée (65). Une méta-analyse plus récente portant sur 33 études, dont 19 ne comportaient pas de détails sur la taille des kystes, a montré un taux de naissances vivantes après FIV semblable entre patientes présentant des endométriomes et patientes témoins (OR = 0,98 ; IC 95 % 0,71-1,36), malgré une réduction du nombre d'ovocytes recueillis, et une augmentation des cycles annulés dans le groupe présentant des endométriomes (66). Les auteurs ainsi que d'autres préviennent des risques spécifiques de l'expectative, sans données chiffrées précises, et qui sont : (I) risque de rupture du kyste endométriosique et/ou développement d'un abcès ovarien ou de péritonite, (II) méconnaître une malignité sous-jacente, (III) difficultés durant la ponction ovocytaire, (IV) risques d'annulation de cycles, (V) contamination du liquide folliculaire par le contenu du kyste, (VI) progression de la maladie endométriosique, et (VII) complications obstétricales (67) (66).

Le bénéfice du traitement chirurgical des endométriomes de moins de 6 cm par rapport à l'abstention n'a pas été démontré sur les résultats de grossesse après FIV (NP2).

2.5 Ponction échoguidée simple

La ponction échoguidée simple est-elle une alternative à la kystectomie pour la prise en charge chirurgicale des endométriomes ?

L'aspiration échoguidée simple consiste à réaliser, sous guidage échographique par voie vaginale, une ponction ovarienne à l'aide d'une aiguille 18G avec aspiration du contenu du kyste endométriosique. Les risques infectieux sont de l'ordre de 1,3 % (68).

Pour évaluer l'efficacité de la ponction échoguidée simple dans le traitement des endométriomes récidivants, Goncalves *et al.* (69) ont analysé les articles publiés entre 1994 et 2014 (essais contrôlés et études observationnelles) pour évaluer le taux de récidive (NP3). Huit études ont été retenues, et le taux de récidive après ponction échoguidée simple a été estimé entre 28,9 et 91,5 %. Une aspiration répétée des kystes peut réduire le taux de récidive et constituer une alternative, notamment dans le cas des endométriomes ovariens récidivants. La comparaison entre cette procédure et la chirurgie classique n'a pas été évaluée.

Pour évaluer les effets d'une ponction échoguidée des endométriomes sur la fertilité, des auteurs ont étudié rétrospectivement deux groupes de patientes infertiles candidates à une FIV et présentant une endométriose ovarienne. 134 patientes ont reçu un agoniste GnRH combiné à une ponction échoguidée simple puis FIV, et 102 patientes ont reçu un agoniste GnRH suivi directement de FIV (groupe contrôle). Dans le groupe expérimental, 138 kystes ont disparu après le traitement itératif des kystes (trois ponctions). Dans le groupe contrôle, 34 kystes ont disparu après agoniste GnRH, 67 ont diminué de taille, 13 sont restés inchangés. Le taux de fausses-couches a été significativement plus faible dans le groupe expérimental que dans le groupe témoin. Les taux sériques d'estradiol le jour du déclenchement, le nombre de follicules matures, d'ovocytes recueillis, d'embryons de top qualité, le taux d'implantation et le taux de grossesse clinique étaient plus élevés dans le groupe expérimental que dans le groupe de contrôle. Les auteurs concluent que le fait de coupler au traitement par agonistes GnRH une ponction échoguidée des kystes pourrait donner de meilleurs effets thérapeutiques et issues de grossesse chez des patientes infertiles présentant une endométriose ovarienne et candidates à une FIV (70).

La ponction échoguidée simple de l'endométriome est associée à un risque élevé de récidive (NP3).

2.6 Ponction échoguidée avec sclérothérapie à l'éthanol (EST)

La ponction échoguidée avec sclérothérapie est-elle une alternative à la kystectomie pour la prise en charge chirurgicale des endométriomes ?

La sclérothérapie à l'éthanol (EST) a été largement utilisée au Japon depuis les travaux *princeps* d'Akamatsu *et al.* en 1988 (71). Développée initialement pour traiter des kystes bénins survenant sur plusieurs organes, tels que la thyroïde, la parathyroïde, le foie, le rein ou la rate, l'EST a montré son efficacité et sa reproductibilité dans ces indications (72). La technique est basée sur l'effet sclérosant de l'éthanol sur les cellules sécrétantes des parois kystiques. Parallèlement, d'autres études ont évalué ce traitement dans la prise en charge des kystes endométriosiques et ont obtenu des taux de récidive inférieurs à 15 % pour un suivi moyen de 12 mois, ces taux étant inférieurs à ceux de la ponction simple et comparables à ceux de la chirurgie (73).

La technique a été décrite en France par Yazbeck *et al.* (74). Un lavage rinçage du kyste est effectué deux ou trois fois avec un volume de sérum physiologique égal au volume aspiré. De l'éthanol stérile à 96 % est ensuite instillé très lentement dans le kyste, jusqu'à atteindre une quantité équivalente à 60 % du volume du kyste aspiré. Le protocole décrit tient compte d'une possible prise en charge consécutive en fécondation *in vitro* et nécessite de ce fait une aspiration complète de l'éthanol au bout de 10 minutes de contact avec la paroi kystique.

Un échec d'aspiration peut survenir dans environ 3 % des cas. Tout kyste à contenu non homogène ne devrait pas être ponctionné, car le risque d'aspiration incomplète est plus élevé dans ce cas. Par ailleurs, l'EST est contre-indiquée en cas d'infection tubo-ovarienne récente, d'infection vaginale active non traitée ou de traitement anticoagulant à dose thérapeutique.

L'efficacité de cette technique a été particulièrement étudiée dans le cadre des kystes endométriosiques récidivants après traitement chirurgical et comparée à un placebo (75). Dans cette étude ouverte et non randomisée, portant sur 205 patientes, réparties en trois groupes selon la stratégie thérapeutique (lavage simple avec du sérum physiologique, sclérothérapie de 10 min ou rétention de l'alcool dans le kyste), le taux de récidive à 12 mois était significativement plus élevé dans le groupe placebo que dans les groupes EST (100 % *versus* 18 % et 4 %, respectivement) (NP4). Dans les autres études, non comparatives (NP3), les taux de récidive après sclérothérapie à l'éthanol variaient entre 5 et 13 % à 12 mois (76) (77) (78).

Une étude prospective de faisabilité et d'évaluation de la procédure EST dans le cadre de kystes ovariens endométriosiques a été réalisée entre 2009 et 2012 sous anesthésie locale chez 60 patientes (79). Seul un cas d'hémopéritoine modéré a été observé et surveillé en expectative.

Une douleur abdominale modérée a été observée chez 26,7 % des patientes pendant la procédure. Le taux de récidive a été estimé à 9,1 %, pour un suivi moyen de 6 mois. En analyse multivariée, le taux de récidive a été corrélé au diamètre du kyste traité (NP3).

L'efficacité de la procédure a été récemment évaluée dans une étude prospective chez 25 femmes ayant des endométriomes de 4 à 10 cm de diamètre entre 2010 et 2014 (80). Le suivi échographique a été assuré jusqu'à 36 mois pour évaluer les complications et taux de récidive. Le taux de récidive a été estimé à 12 % avec une durée moyenne de suivi de 17 mois. Pas de complications majeures observées, mais trois cas de douleurs abdominales pendant la procédure et deux cas d'extravasation d'éthanol. Les auteurs concluent que la procédure est efficace et à faible risque.

Dans une large cohorte rétrospective incluant 196 patientes ayant des endométriomes récidivants, 274 EST ont été réalisées, avec un délai de sclérose variant de 0 à 10 minutes, voire rétention intrakystique d'alcool (81). Une surveillance des complications et récidives a été évaluée jusqu'à 12 mois. La taille du kyste a été systématiquement réduite jusqu'à 6 mois après EST. La réduction moyenne de la taille des kystes était de 37,2 %, et le taux de réduction du score de douleur était de 20,5 %. Le nombre de follicules antraux était simultanément augmenté de 36,4 %. Soixante-trois patientes (23 %) ont nécessité une chirurgie itérative pour récidive durant la période d'observation et ont été traitées soit par une nouvelle aspiration (13,5 %), soit par intervention chirurgicale de type laparoscopie ou laparotomie (8,4 %). Dix-huit des 101 patientes infertiles (17,8 %) ont eu une grossesse. Le taux de rémission totale (grossesse ou absence des symptômes ou du kyste) était significativement plus élevé chez les patientes qui ont reçu un traitement sclérosant de plus longue durée (7 à 10 minutes ainsi que le groupe rétention) que dans les groupes de traitement de plus courte durée (0 à 6 minutes) (47,0 % *vs* 28,7 % ; $p < 0,005$). Les facteurs influençant le succès de la procédure étaient un temps de sclérose plus long, les kystes de plus petite taille (< 5,05 cm), le bas niveau de CA 125 (< 62,03 UI/mL), et moins de kystes (< 3). L'utilisation de la suppression ovarienne pré- ou postopératoire n'était pas significative entre les groupes. Les auteurs concluent que l'EST (+ rétention) est une alternative efficace pour le traitement des endométriomes ovariens récidivants, en particulier dans un groupe sélectionné de patientes.

L'EST a été également proposée en cas de récidive après chirurgie d'endométriome chez des patientes prises en charge en assistance médicale à la procréation, et ce, afin de limiter les effets délétères du kyste et/ou de la chirurgie itérative sur la réserve ovarienne (82). Dans cette étude comparative non randomisée portant sur 31 patientes, la réserve ovarienne et la réponse à la stimulation ovarienne étaient meilleures dans le groupe EST par rapport au groupe témoin, constitué de patientes ayant eu une kystectomie cœlioscopique itérative pour endométriome récidivant. Ainsi, les taux de grossesse étaient significativement plus importants que dans le groupe témoin (55,2 *versus* 26,9 %, $p = 0,03$) (NP3). Ces résultats renforcent l'étude observationnelle initiale de Koike (83) (NP4).

Plus récemment, une série prospective a inclus 21 patientes candidates à la FIV avec un diagnostic cœlioscopique d'endométriose stade III ou IV qui avaient un endométriome de plus de 3 cm avant l'hyperstimulation ovarienne (84). Après agoniste de la GnRH pour au moins 20 jours, une EST a été effectuée. Ensuite, les patientes ont été stimulées avec 100 ou 200 UI/jour de FSH recombinante. Les kystes de l'ovaire avaient un diamètre moyen de 4,7 ± 1,4 cm et n'ont pas récidivé pendant l'induction de l'ovulation. Le recueil ovocytaire était de 3,95 ± 3,30 ovocytes par cycle, en moyenne. Le transfert d'embryons a été réalisé dans 71,4 % (15/21) des patientes, et le taux de grossesse après transfert était de 20 % (3/15). Les auteurs proposent EST avant FIV comme option thérapeutique pour les patientes qui désirent une grossesse et ont des endométriomes (NP4).

La sclérothérapie à l'éthanol montre un taux de récidive inférieur à celui de de la ponction simple, et qui reste inférieur à 15 % (NP3). Elle est utilisée principalement dans le traitement des kystes endométriosiques récidivants de taille inférieure à 7 cm ou avant une prise en charge en FIV

(NP3). Il n'existe pas d'essais randomisés dans la littérature permettant de la comparer à la kystectomie.

2.7 Ponction échoguidée avec sclérothérapie au méthotrexate

La ponction échoguidée avec sclérothérapie au méthotrexate est-elle une alternative à la kystectomie pour la prise en charge chirurgicale des endométriomes ?

La ponction-aspiration-lavage au méthotrexate a été proposée dans le traitement des endométriomes récidivants (85) (86). Initialement décrite en 2000, cette technique est réalisée sous guidage échographique, et 30 mg de méthotrexate sont instillés à l'intérieur du kyste endométriosique. Les taux de récidive ont été évalués dans deux études observationnelles non comparatives (14 cas pour la première, 162 cas pour la seconde) et s'échelonnent entre 16,2 % et 28,6 % après 1 an (85) (87) (NP4). Aucune complication n'a été décrite à la dose utilisée. L'impact de cette technique sur la réserve ovarienne ou la fertilité ultérieure n'a pas été évalué.

Il n'existe pas de données suffisantes pour recommander l'utilisation de la sclérothérapie au méthotrexate dans la prise en charge des endométriomes récidivants.

2.8 Traitement chirurgical en trois temps : drainage, traitement médical, vaporisation

La technique chirurgicale en trois temps est-elle une alternative à la kystectomie pour la prise en charge chirurgicale des endométriomes ?

Elle consiste à effectuer un drainage cœlioscopique de l'endométriome suivi d'un traitement par analogues de la GnRH pendant 3 mois puis reprise chirurgicale cœlioscopique et vaporisation de la paroi interne du kyste au laser CO_2 (88). Cette technique a pour objectif d'être moins délétère sur le parenchyme ovarien, mais elle nécessite deux procédures chirurgicales successives. Sur une série de 814 patientes, Donnez *et al.* (1996, HR) ont montré l'efficacité de cette technique en termes de récidive, avec un risque évalué à 8 %. Le drainage suivi du traitement médical a permis de réduire la taille du kyste de 50 % avant la deuxième chirurgie. Tsolakidis *et al.* retrouvent en 2010, dans une étude randomisée prospective portant sur 20 patientes, une diminution plus importante de l'AMH en cas de procédure en trois temps qu'en cas de kystectomie intra-péritonéale (89).

La technique en trois temps ne semble pas être plus avantageuse que la kystectomie en termes d'altération de la réserve ovarienne (NP3).

Il n'existe pas d'argument permettant de recommander la technique chirurgicale en trois temps (drainage – traitement médical – destruction) comme alternative à la kystectomie classique.

2.9 Techniques chirurgicales destructives

Les techniques destructives sont-elles des alternatives à la kystectomie pour la prise en charge chirurgicale des endométriomes ?

L'objectif est de détruire complètement toute la surface du kyste. Plusieurs moyens ont été décrits : coagulation bipolaire, destruction par vaporisation laser ou plasma.

Selon deux revues de la *Cochrane* et des études comparatives anciennes, la technique destructive exclusive par courant bipolaire n'apporte pas de bénéfices en comparaison à une kystectomie intra-péritonéale (40,56,90–93). Le bénéfice apporté par la kystectomie intra-péritonéale est supérieur à la technique de drainage/coagulation de la paroi kystique en termes de dysménorrhées, dyspareunies, douleurs pelviennes non menstruelles, récurrences des endométriomes et taux de réinterventions dans une revue de la *Cochrane* de 2008 (56). On retrouve également un taux de grossesse spontanée postopératoire supérieur chez les patientes

infertiles et un taux de réponse ovarienne aux gonadotrophines supérieur en cas de kystectomie, avec un bénéfice démontré avant une stimulation ovarienne ou une insémination (94).

Une méta-analyse de 2013 (95) portant sur des études randomisées retrouve un taux de récidive plus important des endométriomes (90,92) et des symptômes (douleurs et dysménorrhées) (90,92) en cas de prise en charge par drainage/coagulation comparé à une prise en charge par kystectomie, sans différences significatives en termes de réinterventions (96). Les taux de grossesse postopératoire sont significativement plus importants en cas de kystectomie.

En raison des résultats inférieurs en termes de grossesses postopératoires et de récidives des endométriomes (NP1), la technique destructive par coagulation bipolaire des endométriomes n'est pas recommandée (Grade B).

La technique de vaporisation (laser et plasma) peut être réalisée seule (après un prélèvement histologique) ou après la réalisation d'une kystectomie partielle jusqu'au hile ; la vaporisation est alors réalisée sur la portion restante du kyste (97) (98).

La vaporisation par plasma (99) est une énergie permettant une vaporisation élective et peu profonde des tissus (100,101). La vaporisation de la paroi interne des endométriomes par laser CO_2 est une technique décrite depuis plus de 20 ans (97) L'utilisation du laser et de l'énergie plasma permettrait de mieux préserver le tissu ovarien sain situé en regard du kyste endométriosique (100). Cette technique serait peu délétère pour l'ovaire (98). En théorie, ces techniques pourraient donc avoir un intérêt chez les patientes à haut risque de diminution de la réserve ovarienne, comme en présence de kystes bilatéraux ou de récidive.

Dans une étude comparative prospective non randomisée de 2016, portant sur 104 patientes, Mircea *et al.* ne retrouvent pas de bénéfices en termes de fertilité pour la vaporisation plasma par rapport à la kystectomie (99). Dans une étude randomisée portant sur 90 patientes, suivies pendant 5 ans, Carmona *et al.* retrouvent un taux de récurrence significativement plus élevé chez les patientes prises en charge par vaporisation laser, comparées à celles prises en charge par kystectomie (102). Ces données sont confirmées par la méta-analyse de Dan H *et al.* de 2013 (95), sans différences significatives retrouvées en termes de réinterventions, ni en termes de taux de grossesse.

La stratégie associant kystectomie intra-péritonéale à une technique destructive n'a pas été étudiée. Il n'y a actuellement pas d'argument pour recommander cette technique hybride.

Il manque des études de bon niveau de preuve comparant la kystectomie à la destruction au laser ou à l'énergie plasma pour recommander ces techniques en remplacement de la kystectomie.

2.10 Kystectomie

La kystectomie est-elle la technique de référence pour la prise en charge chirurgicale des endométriomes ?

La kystectomie ovarienne intrapéritonéale cœlioscopique est décrite comme la technique de référence dans le cadre de la prise en charge des endométriomes par différentes sociétés savantes (CNGOF (Collège national des gynécologues et obstétriciens français), ESHRE *guidelines*, NICE (*National Institute for health and Care Excellence*)) (4,5,36,58). Aucune publication ne permet actuellement de contredire ce fait.

La technique de kystectomie communément acceptée est celle dite de traction divergente (*stripping*) après adhésiolyse de l'ovaire (103,104). En cas de kystectomie, quelle que soit la technique utilisée, on observe du tissu ovarien sain associé à la paroi de l'endométriome (105), et ce de façon plus importante que pour un kyste non endométriosique (37). Muzii *et al.* ont comparé l'excision circulaire de la zone adhérentielle de l'endométriome suivie par l'exérèse du kyste par la technique de traction divergente, avec la traction divergente débutée directement sur la zone

adhérentielle après agrandissement de l'incision. Il ne semble pas y avoir de différences significatives en termes de durée opératoire ou de complications (106), ni en termes de volume de tissu ovarien sain enlevé par la chirurgie (tissu ovarien sain emporté par la pièce de kystectomie) (105).

Il est à noter qu'il n'existe pas de données (pas d'études sur le sujet) permettant de savoir s'il existe un risque surélevé de récidive ou de dissémination de la maladie endométriosique en cas d'ouverture d'un endométriome.

Différentes études se sont attardées sur les différentes alternatives chirurgicales visant à assurer l'hémostase du lit ovarien après kystectomie (107-109). L'étude randomisée la plus récente d'Asgari *et al.* portant sur la coagulation bipolaire (n = 57) comparée à la suture (n = 52) retrouve une diminution de l'AMH plus importante en postopératoire en cas d'utilisation d'hémostase bipolaire (107). La méta-analyse de Ding *et al.* portant sur 312 patientes confirme ces résultats (110). L'hémostase ovarienne par suture permet une diminution moins importante du taux d'AMH, du nombre de follicules antraux et une augmentation moins importante de la FSH (110), sans différences significatives en termes de variation de l'hémoglobine (107) par rapport à l'hémostase par bipolaire (36,58). À partir d'une étude randomisée, la comparaison de l'utilisation d'une matrice hémostatique par rapport à la coagulation à la bipolaire montre une diminution significativement moins importante de l'AMH, mais avec une récupération identique à 3 mois (108). Ata *et al.*, dans une méta-analyse portant sur 213 patientes, retrouvent une différence significative en termes d'AMH postopératoire en faveur de la matrice hémostatique, en comparaison à l'hémostase assurée par bipolaire. Le bénéfice de la matrice hémostatique n'a pas été étudié en comparaison à la suture (109).

La kystectomie ovarienne entraîne une diminution significative à court terme du taux d'AMH (NP1), et cela quelle que soit la technique chirurgicale utilisée (NP1). Comparée à la technique de drainage/coagulation bipolaire, la kystectomie est supérieure en termes de disparition des douleurs, de taux de grossesse spontanée et de taux de grossesse après une prise en charge en stimulation ovarienne et insémination (NP1).

La kystectomie intra-péritonéale cœlioscopique est la technique de référence pour la prise en charge des endométriomes (Grade A).

2.11. Ovariectomie, annexectomie

Quelle est la place du traitement radical pour la prise en charge chirurgicale des endométriomes ?

L'ovariectomie et l'annexectomie peuvent être envisagées en cas de récidive ou chez une patiente ne présentant plus de souhait de grossesse. L'indication doit être discutée et pesée du fait de l'impact de la perte de la fonction endocrine ovarienne protectrice, notamment au niveau du risque cardiovasculaire (111). Dans une étude de suivi de cohorte (30 000 patientes) sur 28 ans, il semblerait y avoir une augmentation de la mortalité, notamment cardiovasculaire, chez les patientes ayant bénéficié d'une ovariectomie bilatérale en association à l'hystérectomie en cas de pathologie gynécologique bénigne avant 50 ans (111). Il n'y a pas d'étude spécifique portant sur la pathologie endométriosique.

L'annexectomie ou ovariectomie peut être proposée en cas de récidive symptomatique résistant au traitement médical.

3 Résultats du traitement chirurgical et des alternatives

3.1. Effets sur la douleur

Quels sont les effets des techniques chirurgicales, et alternatives, sur la douleur lors de la prise en charge d'endométriomes ?

L'effet de la prise en charge chirurgicale des endométriomes sur la douleur a peu été étudié de façon spécifique, en comparaison notamment à l'abstention thérapeutique.

Dans une revue de la *Cochrane* datant de 2014, Duffy *et al.* retrouvent un bénéfice de l'exérèse chirurgicale cœlioscopique des lésions d'endométriose, en comparaison à la cœlioscopie diagnostique simple sur la symptomatologie douloureuse (27). Ces données étaient également retrouvées par Jacobson *et al.* en 2009, revue en 2014 (60), qui retrouvent un bénéfice sur les symptômes douloureux en cas de prise en charge chirurgicale et exérèse des lésions d'endométriose par cœlioscopie. Dans cette revue, seule l'étude comparative prospective non randomisée menée par Batioglu *et al.* en 1996 portant sur les endométriomes (14 patientes) montre un bénéfice du traitement chirurgical (drainage) comparé aux analogues GnRH en termes de douleurs (112).

Dans une revue *Cochrane* de 2005 (40), revue en 2008 (56), on retrouve une récidive des symptômes douloureux (dysménorrhées, dyspareunies, douleurs pelviennes non menstruelles) plus précoce en cas de drainage/coagulation comparé à la kystectomie intra-péritonéale. Une méta-analyse de 2013 (95) portant sur des études randomisées confirme ces données (90,92).

En cas de ponction échoguidée avec sclérothérapie, dans une large cohorte rétrospective incluant 196 patientes ayant des endométriomes récidivants (81), le taux de réduction du score de douleur était de 20,5 % (81). Dans une autre cohorte rétrospective évaluant l'EST chez 108 patientes avec endométriomes récidivants de plus de 3 cm, la réduction de score de douleur variait entre 23,1 et 31,3 % selon le temps d'application de l'éthanol dans le kyste (72).

Le bénéfice de la vaporisation laser n'a pas été démontré, en termes de douleur rapport à la kystectomie (102). La vaporisation plasma ne montre pas de bénéfices comparée à la kystectomie en termes de dysménorrhées et dyspareunies, comme décrit par Mircea *et al.* dans leur étude de 2016 portant sur 104 patientes infertiles. Il n'y a pas d'étude portant sur les bénéfices de la vaporisation plasma en cas de douleurs isolées.

Le bénéfice de l'exérèse chirurgicale par laparoscopie des lésions d'endométriose est efficace sur les symptômes douloureux, en comparaison à la laparoscopie diagnostique simple (NP2). La kystectomie est efficace sur les douleurs en cas d'endométriomes isolés (NP2).

La prise en charge chirurgicale des endométriomes est justifiée en cas de symptômes douloureux (Grade B).

En raison du risque de la persistance ou de la récidive rapide des douleurs et des endométriomes (NP3), l'attitude expectative ou la ponction échoguidée simple ne sont pas recommandées en première intention chez les femmes douloureuses et en dehors d'une prise en charge en AMP (Grade C).

3.2. Effets sur la fertilité

Quels sont les effets des techniques chirurgicales et alternatives sur la fertilité lors de la prise en charge d'endométriomes ?

La prise en charge chirurgicale avant une prise en charge en AMP est controversée. Une méta-analyse de 2009 ne retrouve pas d'arguments en faveur d'une prise en charge chirurgicale par rapport à l'abstention thérapeutique en termes de réponse à la stimulation et de taux de grossesse (65). Cette revue ne contenait qu'une seule étude randomisée de 2006, Demirol *et al.*, portant sur 99 patientes (113). Ils retrouvaient des stimulations plus longues, avec des taux de FSH plus

élevés, mais sans différences significatives sur le taux de grossesse chez les patientes ayant bénéficié d'une prise en charge chirurgicale. Néanmoins, l'ESHRE recommande une prise en charge chirurgicale dans ce contexte en cas de kyste supérieur à 4 cm (58).

La ponction échoguidée simple des endométriomes, couplée au traitement par agonistes GnRH pourrait donner de meilleurs effets thérapeutiques et issues de grossesse chez des patientes infertiles présentant une endométriose ovarienne et candidates à une FIV, comme décrit dans une étude rétrospective cas-témoins de 2012 de Guo *et al.* portant sur 236 patientes (70).

Dans une étude comparative non randomisée portant sur 31 patientes (85), la réserve ovarienne, la réponse à la stimulation ovarienne et les taux de grossesse étaient meilleurs dans le groupe EST par rapport au groupe témoin, constitué de patientes ayant eu une kystectomie cœlioscopique itérative pour endométriome récidivant. Ces résultats renforcent l'étude observationnelle initiale de Koike (83) (NP4). Dans une large cohorte rétrospective incluant 196 patientes ayant des endométriomes récidivants, prises en charge par ponction échoguidée et sclérothérapie, le nombre de follicules antraux était simultanément augmenté de 36,4 %. Dix-huit des 101 patientes infertiles (17,8 %) ont eu une grossesse spontanée (81).

La kystectomie ovarienne entraîne, à court terme, une diminution significative du taux d'AMH (38,95,114), ainsi qu'une diminution du nombre de follicules antraux dans l'ovaire atteint (différence moyenne de -2,79 avant chirurgie (p = 0,20) et de -1,40 après chirurgie (p = 0,002)) (115) (NP1). Ce phénomène est plus important en cas de kystectomie bilatérale ou en cas de taille importante du kyste, comme démontré par Goodman *et al.* dans leur étude prospective de 2016 portant sur 116 patientes prises en charge chirurgicalement en cas de douleurs et/ou infertilité associées à un endométriome ou de l'endométriose (116). Cependant, cette diminution pourrait n'être que temporaire (116).

Lors d'une étude préliminaire randomisée sur un faible effectif (48 patientes) menée par Giampaolino *et al.* (114), en cas de kystes supérieurs à 5 cm, l'AMH diminue moins lorsque l'on réalise une technique ablative par coagulation exclusive que lors d'une kystectomie. Ces résultats portent cependant sur un très faible effectif de patientes (22), et sont contradictoires avec des résultats d'étude présentant un niveau de preuve plus élevé et sur des effectifs plus importants, comme l'indique la revue de la *Cochrane* de Hart *et al.* de 2005, revue en 2008 (40,94).

En cas de prise en charge par kystectomie complète par *stripping* en comparaison à une technique de kystectomie partielle associée à de la coagulation bipolaire étudiée par Muzzi *et al.* en 2016 dans une étude randomisée portant sur 51 patientes, on ne retrouve pas de différences significatives concernant le taux de follicule antraux ovariens en postopératoire, mais une diminution plus importante du volume ovarien à 6 mois en cas de kystectomie partielle coagulation (117).

En cas de prise en charge en AMP, Var *et al.*, en 2011, dans une étude randomisée portant sur 48 patientes, retrouvent une diminution plus importante du volume ovarien et du nombre de follicules antraux en cas de kystectomie en comparaison à une technique ablative de coagulation (91). Le taux de grossesse en postopératoire est plus important suite à une kystectomie par rapport au drainage-coagulation (7), qu'il s'agisse de grossesse spontanée ou non (40). Dans une étude comparative non randomisée prospective de 2007 portant sur 65 patientes, Alborzi *et al.* ne retrouvent pas de différences significatives entre les ovaires ayant subi une kystectomie, par drainage/électrocoagulation pour endométriomes et ceux sains non opérés (118).

La vaporisation laser entraîne une diminution significative du taux d'AMH, de façon moins importante que suite à une kystectomie (95,114). Dans la revue de Dan H, les chances de grossesse semblent identiques lorsqu'on compare la vaporisation laser à la kystectomie (95). Ces données sont confirmées par d'autres études, comme celle de Carmona *et al.* (étude randomisée portant sur 90 patientes suivies sur 5 ans).

Une étude multicentrique comparative de Mircea *et al.* de 2016, portant sur 104 patientes, retrouve un taux de grossesse non significativement différent entre la technique de vaporisation au plasma

versus la kystectomie (99). Le volume ovarien et le nombre de follicules antraux seraient mieux préservés par la vaporisation plasma que *via* la kystectomie, comme semblent le démontrer Carmona *et al.* dans une étude rétrospective portant sur un faible effectif (15 patientes) (100).

La kystectomie ovarienne entraîne à court terme une diminution significative du taux d'AMH, ainsi qu'une diminution du nombre de follicules antraux dans l'ovaire opéré (NP1). La kystectomie cœlioscopique améliore les taux de grossesse spontanée chez les femmes infertiles par rapport au drainage coagulation (NP1).

La kystectomie cœlioscopique ne présente pas d'avantages sur les taux de grossesse en FIV par rapport à la vaporisation laser (NP2) ou à l'expectative (NP2).

La vaporisation laser entraîne une diminution significative du taux d'AMH, de façon moins importante que suite à une kystectomie (NP1).

La ponction échoguidée avec sclérothérapie à l'éthanol ne semble pas avoir un impact négatif sur la réserve ovarienne folliculaire, mais cet aspect n'est pas suffisamment évalué (NP3). Elle présente un avantage sur les taux de grossesse en FIV par rapport à la kystectomie, notamment dans les cas d'endométriomes récidivants (NP3).

Dans le cadre d'une prise en charge en FIV, la ponction échoguidée simple de l'endométriome n'a pas été suffisamment étudiée pour pouvoir établir des recommandations.

Au total, la chirurgie des endométriomes peut réduire la réserve ovarienne (NP2) par l'exérèse ou la destruction du parenchyme ovarien entourant le kyste, avec de possibles effets négatifs sur la fertilité postopératoire (NP3). Ce risque est majoré en cas d'endométriomes volumineux, récidivants ou bilatéraux (NP3). Une évaluation de la réserve ovarienne peut être utile avant la chirurgie pour endométriome.

3.3. Taux de récidive

Quels sont les effets des techniques chirurgicales et alternatives sur la récidive kystique lors de la prise en charge d'endométriomes ?

Un taux de récidive n'a pas de signification en soi. Il faut préciser s'il s'agit d'une récidive clinique (symptômes), iconographique (récurrence du kyste) et si une réintervention a été nécessaire. L'analyse de la littérature est donc complexe en ce qui concerne la récidive des endométriomes en fonction de l'axe d'étude retenu et de la définition du terme « récidive ».

Le taux de récurrence des endométriomes après chirurgie est estimé entre 20 et 30 % (119–121). Il y a moins de récidives de symptômes avec la réalisation d'une kystectomie *versus* la technique de coagulation (95). En cas de kystectomie, le taux de récidive, en termes de réinterventions et de douleurs (dysménorrhées, dyspareunies, douleurs pelviennes chroniques) est moins important (95) et plus tardif par rapport au drainage/coagulation et à la vaporisation laser (95,102). Selon une méta-analyse randomisée contrôlée de 2013, le taux de récurrence est significativement plus élevé en cas de prise en charge par vaporisation laser que lors d'une kystectomie (RR = 0,33), mais sans différences sur le taux de réinterventions. Ce taux de récurrence serait plus important et plus précoce en cas de vaporisation laser (95,102). Le taux de réinterventions est identique si l'on compare la kystectomie à la coagulation et à la vaporisation par laser (95). En termes de récidives, la vaporisation plasma semblait montrer des résultats encourageants (102), mais son bénéfice en termes de récurrence n'a pas été évalué en comparaison à la prise en charge par kystectomie.

En cas de ponction échoguidée avec sclérothérapie, pour des kystes endométriosiques récidivants, une large étude de cohorte de 2013 portant sur 196 patientes a observé un taux de rémission totale (grossesse ou absence des symptômes ou de kyste) significativement plus élevé chez les patientes qui avaient reçu un traitement sclérosant de plus longue durée ; 23 % des patientes ont nécessité une réintervention (81). L'efficacité de cette technique a été particulièrement étudiée dans le cadre des kystes endométriosiques récidivants après traitement

chirurgical et comparée à un placebo (75), dans une étude ouverte et non randomisée, portant sur 205 patientes, qui montrait un taux de récidive à 12 mois significativement plus élevé dans le groupe placebo que dans les groupes EST (NP3). Dans d'autres études, non comparatives (NP4), les taux de récidive après sclérothérapie à l'éthanol variaient entre 5 et 13 % à 12 mois (76) (77) (78).

En cas de récidive kystique, une prise en charge par kystectomie entraîne une diminution significativement plus importante que lors d'une première intervention du volume ovarien et du nombre de follicules antraux (122). Muzii *et al.* (122) retrouvent un mur kystique plus fin et un volume de tissu ovarien sain présent sur la pièce opératoire plus important en cas de réintervention. Le volume ovarien et le nombre de follicules antraux sont significativement moins importants, comparé à une première intervention. Le taux de grossesse est nettement diminué en postopératoire d'une deuxième intervention chirurgicale pour endométriome par rapport à une première intervention, y compris en cas de procréation médicalement assistée par FIV (123). Donc, il semblerait que les effets délétères soient plus importants en cas de réintervention.

La kystectomie est la technique chirurgicale qui présente un taux de récurrence moindre (NP1). La kystectomie itérative est plus délétère pour la réserve ovarienne (NP1).

En raison d'un taux réduit de récidive des kystes par rapport à la ponction simple (NP3), la sclérothérapie à l'éthanol peut être proposée chez les patientes présentant des endométriomes récidivants (Accord d'experts).

4 Conclusions

L'endométriome est responsable de douleurs pelviennes chroniques, de dysménorrhées, de troubles de la fertilité, et il est associé à une faible réponse ovarienne en cas de prise en charge en AMP. Au vu de l'impact avéré sur la réserve ovarienne et du risque de récidive de la prise en charge chirurgicale, il est important de connaître les différentes techniques disponibles et leurs limites. Une évaluation de la réserve ovarienne peut être utile avant la chirurgie pour endométriome.

5. Recommandations pour la pratique clinique

La chirurgie des endométriomes peut réduire la réserve ovarienne (NP2) par l'exérèse ou la destruction du parenchyme ovarien entourant le kyste, avec de possibles effets négatifs sur la fertilité postopératoire (NP3). Ce risque est majoré en cas d'endométriomes volumineux, récidivants ou bilatéraux (NP3). Une évaluation de la réserve ovarienne peut être utile avant la chirurgie pour endométriome.

Quand un traitement chirurgical est décidé, la voie d'abord cœlioscopique est associée à une réduction des complications postopératoires, des douleurs postopératoires, de la durée d'hospitalisation et du coût, par rapport à la laparotomie (NP1).

La cœlioscopie est la voie d'abord de référence pour le traitement chirurgical des kystes endométriosiques (Grade B).

En raison du risque de la persistance ou de la récidive rapide des douleurs et des endométriomes (NP3), l'attitude expectative ou la ponction échoguidée simple ne sont pas recommandées en première intention chez les femmes douloureuses et en dehors d'une prise en charge en AMP (Grade C).

En raison d'un taux réduit de récidives des kystes par rapport à la ponction simple (NP3), la sclérothérapie à l'éthanol peut être proposée chez les patientes présentant des endométriomes récidivants (Accord d'experts).

L'endométriome est très rarement isolé (NP3) et le risque de récidive augmente en cas de chirurgie incomplète (NP3).

La recherche et le traitement d'autres localisations pelviennes de l'endométriose sont recommandés lors de la découverte ou de la prise en charge chirurgicale d'un endométriome (Grade C).

En raison des résultats inférieurs en termes de grossesses postopératoires et de récidives des endométriomes (NP1), la technique destructive par coagulation bipolaire des endométriomes n'est pas recommandée (Grade B).

Il manque des études de bon niveau de preuve comparant la kystectomie à la destruction au laser ou à l'énergie plasma pour recommander ces techniques en remplacement de la kystectomie.

Références

1. Redwine DB. Ovarian endometriosis: a marker for more extensive pelvic and intestinal disease. Fertil Steril. août 1999;72(2):310-5.

2. Ozaki R, Kumakiri J, Tinelli A, Grimbizis GF, Kitade M, Takeda S. Evaluation of factors predicting diminished ovarian reserve before and after laparoscopic cystectomy for ovarian endometriomas: a prospective cohort study. J Ovarian Res. 21 juin 2016;9(1):37.

3. Gupta S, Agarwal A, Agarwal R, Loret de Mola JR. Impact of ovarian endometrioma on assisted reproduction outcomes. Reprod Biomed Online. sept 2006;13(3):349- 60.

4. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Prise en charge de l'endométriose. Recommandation pour la pratique clinique. 2006;

5. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Les tumeurs de l'ovaire présumées bénignes. Recommandation pour la pratique clinique. 2013;

6. Sampson JA. Perforating haemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary. Arch Surg. 1921;245-323.

7. Hughesdon PE. The structure of endometrial cysts of the ovary. J Obstet Gynaecol Br Emp. août 1957;64(4):481-7.

8. Brosens I, Gordts S, Puttemans P, Benagiano G. Pathophysiology proposed as the basis for modern management of the ovarian endometrioma. Reprod Biomed Online. févr 2014;28(2):232-8.

9. Ngô C, Chéreau C, Nicco C, Weill B, Chapron C, Batteux F. Reactive oxygen species controls endometriosis progression. Am J Pathol. juill 2009;175(1):225-34.

10. Tan X-J, Lang J-H, Liu D-Y, Shen K, Leng J-H, Zhu L. Expression of vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1 mRNA in patients with endometriosis. Fertil Steril. juill 2002;78(1):148- 53.

11. Gilabert-Estellés J, Ramón LA, España F, Gilabert J, Vila V, Réganon E, *et al.* Expression of angiogenic factors in endometriosis: relationship to fibrinolytic and metalloproteinase systems. Hum Reprod Oxf Engl. août 2007;22(8):2120- 7.

12. Di Emidio G, D'Alfonso A, Leocata P, Parisse V, Di Fonso A, Artini PG, *et al.* Increased levels of oxidative and carbonyl stress markers in normal ovarian cortex surrounding endometriotic cysts. Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol. nov 2014;30(11):808-12.

13. Zhang X, Yao H, Huang X, Lu B, Xu H, Zhou C. Nerve fibres in ovarian endometriotic lesions in women with ovarian endometriosis. Hum Reprod Oxf Engl. févr 2010;25(2):392-7.

14. Cho S, Park SH, Choi YS, Seo SK, Kim HY, Park KH, *et al.* Expression of cyclooxygenase-2 in eutopic endometrium and ovarian endometriotic tissue in women with severe endometriosis. Gynecol Obstet Invest. 2010;69(2):93-100.

15. Kitajima M, Dolmans M-M, Donnez O, Masuzaki H, Soares M, Donnez J. Enhanced follicular recruitment and atresia in cortex derived from ovaries with endometriomas. Fertil Steril. avr 2014;101(4):1031-7.

16. Maneschi F, Marasá L, Incandela S, Mazzarese M, Zupi E. Ovarian cortex surrounding benign neoplasms: a histologic study. Am J Obstet Gynecol. août 1993;169(2 Pt 1):388-93.

17. Kitajima M, Defrère S, Dolmans M-M, Colette S, Squifflet J, Van Langendonckt A, *et al.* Endometriomas as a possible cause of reduced ovarian reserve in women with endometriosis. Fertil Steril. sept 2011;96(3):685-91.

18. Kuroda M, Kuroda K, Arakawa A, Fukumura Y, Kitade M, Kikuchi I, *et al.* Histological assessment of impact of ovarian endometrioma and laparoscopic cystectomy on ovarian reserve. J Obstet Gynaecol Res. sept 2012;38(9):1187-93.

19. Uncu G, Kasapoglu I, Ozerkan K, Seyhan A, Oral Yilmaztepe A, Ata B. Prospective assessment of the impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve and determinants of the rate of decline in ovarian reserve. Hum Reprod Oxf Engl. août 2013;28(8):2140-5.

20. Benaglia L, Somigliana E, Vercellini P, Abbiati A, Ragni G, Fedele L. Endometriotic ovarian cysts negatively affect the rate of spontaneous ovulation. Hum Reprod Oxf Engl. sept 2009;24(9):2183-6.

21. Somigliana E, Infantino M, Benedetti F, Arnoldi M, Calanna G, Ragni G. The presence of ovarian endometriomas is associated with a reduced responsiveness to gonadotropins. Fertil Steril. juill 2006;86(1):192-6.

22. Benaglia L, Pasin R, Somigliana E, Vercellini P, Ragni G, Fedele L. Unoperated ovarian endometriomas and responsiveness to hyperstimulation. Hum Reprod Oxf Engl. juin 2011;26(6):1356-61.

23. Filippi F, Benaglia L, Paffoni A, Restelli L, Vercellini P, Somigliana E, *et al.* Ovarian endometriomas and oocyte quality: insights from in vitro fertilization cycles. Fertil Steril. avr 2014;101(4):988-993.e1.

24. Coccia ME, Rizzello F, Barone S, Pinelli S, Rapalini E, Parri C, *et al.* Is there a critical endometrioma size associated with reduced ovarian responsiveness in assisted reproduction techniques? Reprod Biomed Online. août 2014;29(2):259-66.

25. Borghese B, Marzouk P, Santulli P, de Ziegler D, Chapron C. [Surgical treatments of presumed benign ovarian tumors]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). déc 2013;42(8):786-93.

26. Medeiros LR, Fachel JMG, Garry R, Stein AT, Furness S. Laparoscopy *versus* laparotomy for benign ovarian tumours. Cochrane Database Syst Rev. 20 juill 2005;(3):CD004751.

27. Duffy JMN, Arambage K, Correa FJS, Olive D, Farquhar C, Garry R, *et al.* Laparoscopic surgery for endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 3 avr 2014;(4):CD011031.

28. Ahmad G, O'Flynn H, Duffy JMN, Phillips K, Watson A. Laparoscopic entry techniques. Cochrane Database Syst Rev. 15 févr 2012;(2):CD006583.

29. Mais V, Ajossa S, Piras B, Marongiu D, Guerriero S, Melis GB. Treatment of nonendometriotic benign adnexal cysts: a randomized comparison of laparoscopy and laparotomy. Obstet Gynecol. nov 1995;86(5):770-4.

30. Mais V, Ajossa S, Guerriero S, Mascia M, Solla E, Melis GB. Laparoscopic *versus* abdominal myomectomy: a

prospective, randomized trial to evaluate benefits in early outcome. Am J Obstet Gynecol. févr 1996;174(2):654‑8.

31. Ferrero S, Anserini P, Abbamonte LH, Ragni N, Camerini G, Remorgida V. Fertility after bowel resection for endometriosis. Fertil Steril. juill 2009;92(1):41‑6.

32. Golfier F, Sabra M. [Surgical management of endometriosis]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). avr 2007;36(2):162‑72.

33. Malur S, Possover M, Schneider A. Laparoscopically assisted radical vaginal *versus* radical abdominal hysterectomy type II in patients with cervical cancer. Surg Endosc. mars 2001;15(3):289‑92.

34. Yuen PM, Yu KM, Yip SK, Lau WC, Rogers MS, Chang A. A randomized prospective study of laparoscopy and laparotomy in the management of benign ovarian masses. Am J Obstet Gynecol. juill 1997;177(1):109‑14.

35. Morgante G, Ditto A, la Marca A, Trotta V, De Leo V. Surgical treatment of ovarian dermoid cysts. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. oct 1998;81(1):47‑50.

36. National Institute for health and Care Excellence. Endometriosis:diagnosis and management. Nice. 17 févr 2017;Clinical guideline.

37. Gelbaya TA, Nardo LG. Evidence-based management of endometrioma. Reprod Biomed Online. juill 2011;23(1):15‑24.

38. Tanprasertkul C, Patumanond J, Manusook S, Suwannarurk K, Somprasit C, Sreshthaputra O, *et al.* Recurrence of Endometrioma Following Conservative Ovarian Endometrioma Cystectomy: Laparoscopy *versus* Laparotomy. J Med Assoc Thail Chotmaihet Thangphaet. avr 2015;98 Suppl 3:S96-100.

39. Maul LV, Morrision JE, Schollmeyer T, Alkatout I, Mettler L. Surgical therapy of ovarian endometrioma: recurrence and pregnancy rates. JSLS. sept 2014;18(3).

40. Hart R, Hickey M, Maouris P, Buckett W, Garry R. Excisional surgery *versus* ablative surgery for ovarian endometriomata: a Cochrane Review. Hum Reprod Oxf Engl. nov 2005;20(11):3000‑7.

41. Nezhat C, Lewis M, Kotikela S, Veeraswamy A, Saadat L, Hajhosseini B, *et al.* Robotic *versus* standard laparoscopy for the treatment of endometriosis. Fertil Steril. déc 2010;94(7):2758‑60.

42. Nezhat C, Saberi NS, Shahmohamady B, Nezhat F. Robotic-assisted laparoscopy in gynecological surgery. JSLS. sept 2006;10(3):317‑20.

43. Sinha R, Sanjay M, Rupa B, Kumari S. Robotic surgery in gynecology. J Minimal Access Surg. mars 2015;11(1):50‑9.

44. Carvalho L, Abrão MS, Deshpande A, Falcone T. Robotics as a new surgical minimally invasive approach to treatment of endometriosis: a systematic review. Int J Med Robot Comput Assist Surg MRCAS. juin 2012;8(2):160‑5.

45. Soto E, Luu TH, Liu X, Magrina JF, Wasson MN, Einarsson JI, *et al.* Laparoscopy *vs*. Robotic Surgery for Endometriosis (LAROSE): a multicenter, randomized, controlled trial. Fertil Steril. 23 févr 2017;

46. Ercoli A, D'asta M, Fagotti A, Fanfani F, Romano F, Baldazzi G, *et al.* Robotic treatment of colorectal endometriosis: technique, feasibility and short-term results. Hum Reprod Oxf Engl. mars 2012;27(3):722‑ 6.

47. Abo C, Roman H, Bridoux V, Huet E, Tuech J-J, Resch B, *et al.* Management of deep infiltrating endometriosis by laparoscopic route with robotic assistance: 3-year experience. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 14 mars 2016;

48. Cela V, Obino ME, Sergiampietri C, Simi G, Papini F, Pinelli S, *et al.* The actual role of robotics in the management of endometriosis. Minerva Ginecol. 7 mars 2017;

49. Nezhat CR, Stevens A, Balassiano E, Soliemannjad R. Robotic-assisted laparoscopy *vs* conventional laparoscopy for the treatment of advanced stage endometriosis. J Minim Invasive Gynecol. janv 2015;22(1):40‑4.

50. Nezhat FR, Sirota I. Perioperative outcomes of robotic assisted laparoscopic surgery *versus* conventional laparoscopy surgery for advanced-stage endometriosis. JSLS. déc 2014;18(4).

51. Daniilidis A, Chatzistamatiou K, Assimakopoulos E. Is there a role of single port laparoscopy in the treatment of endometriosis? Minerva Ginecol. 6 mars 2017;

52. Park J-Y, Kim D-Y, Kim S-H, Suh D-S, Kim J-H, Nam J-H. Laparoendoscopic Single-site Compared With Conventional Laparoscopic Ovarian Cystectomy for Ovarian Endometrioma. J Minim Invasive Gynecol. août 2015;22(5):813‑9.

53. Bedaiwy MA, Farghaly T, Hurd W, Liu J, Mansour G, Fader AN, *et al.* Laparoendoscopic single-site surgery for management of ovarian endometriomas. JSLS. juin 2014;18(2):191‑6.

54. Abbas S, Ihle P, Köster I, Schubert I. Prevalence and incidence of diagnosed endometriosis and risk of endometriosis in patients with endometriosis-related symptoms: findings from a statutory health insurance-based cohort in Germany. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. janv 2012;160(1):79‑ 83.

55. Somigliana E, Infantino M, Candiani M, Vignali M, Chiodini A, Busacca M, *et al.* Association rate between deep peritoneal endometriosis and other forms of the disease: pathogenetic implications. Hum Reprod Oxf Engl. janv 2004;19(1):168‑71.

56. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery *versus* ablative surgery for ovarian endometriomata. Cochrane Database Syst Rev. 16 avr 2008;(2):CD004992.

57. Ferrero S, Alessandri F, Racca A, Leone Roberti Maggiore U. Treatment of pain associated with deep endometriosis: alternatives and evidence. Fertil Steril. oct 2015;104(4):771‑92.

58. Dunselman G a. J, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, *et al.* ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod Oxf Engl. mars 2014;29(3):400‑12.

59. Roman H. [Guidelines for the management of painful endometriosis]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). avr 2007;36(2):141‑50.

60. Jacobson TZ, Duffy JMN, Barlow DH, Koninckx PR, Garry R. WITHDRAWN: Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 18 août 2014;(8):CD001300.

61. Exacoustos C, Zupi E, Amadio A, Amoroso C, Szabolcs B, Romanini ME, *et al.* Recurrence of endometriomas after laparoscopic removal: sonographic and clinical follow-up and indication for second surgery. J Minim Invasive Gynecol. août 2006;13(4):281‑8.

62. Guo S-W. Recurrence of endometriosis and its control. Hum Reprod Update. août 2009;15(4):441‑61.

63. De Cicco Nardone C, Terranova C, Plotti F, Ricciardi R, Capriglione S, Luvero D, *et al.* The role of ovarian fossa evaluation in patients with ovarian endometriosis. Arch Gynecol Obstet. oct 2015;292(4):869‑73.

64. Liu C, Lu Q, Zhang Z, Xue M, Zhang Y, Zhang Y, *et al.* A Randomized Controlled Trial on the Efficacy and Safety of a New Crosslinked Hyaluronan Gel in Reducing Adhesions after Gynecologic Laparoscopic Surgeries. J Minim Invasive Gynecol. août 2015;22(5):853‑63.

65. Tsoumpou I, Kyrgiou M, Gelbaya TA, Nardo LG. The effect of surgical treatment for endometrioma on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. juill 2009;92(1):75‑87.

66. Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cheong Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. déc 2015;21(6):809‑25.

67. Somigliana E, Vercellini P, Viganó P, Ragni G, Crosignani PG. Should endometriomas be treated before IVF-ICSI cycles? Hum Reprod Update. févr 2006;12(1):57‑64.

68. Zanetta G, Lissoni A, Dalla Valle C, Trio D, Pittelli M, Rangoni G. Ultrasound-guided aspiration of endometriomas: possible applications and limitations. Fertil Steril. oct 1995;64(4):709‑13.

69. Gonçalves FC, Andres MP, Passman LJ, Gonçalves MOC, Podgaec S. A systematic review of ultrasonography-guided transvaginal aspiration of recurrent ovarian endometrioma. Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet. juill 2016;134(1):3‑7.

70. Guo Y, Lu N, Zhang Y, Su Y, Wang Y, Zhang Y, *et al.* Comparative study on the pregnancy outcomes of in vitro fertilization-embryo transfer between long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist combined with transvaginal ultrasound-guided cyst aspiration and long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist alone. Contemp Clin Trials. nov 2012;33(6):1206‑10.

71. Akamatsu N, Hirai T, Masaoka H, Sekiba K, Fujita T. [Ultrasonically guided puncture of endometrial cysts--aspiration of contents and infusion of ethanol]. Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi. févr 1988;40(2):187‑91.

72. Larssen TB, Viste A, Horn A, Haldorsen IS, Espeland A. Single-session alcohol sclerotherapy of symptomatic liver cysts using 10-20 min of ethanol exposure: no recurrence at 2-16 years of follow-up. Abdom Radiol N Y. sept 2016;41(9):1776‑81.

73. Noma J, Yoshida N. Efficacy of ethanol sclerotherapy for ovarian endometriomas. Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet. janv 2001;72(1):35‑9.

74. Yazbeck C, Koskas M, Cohen Scali S, Kahn V, Luton D, Madelenat P. [How I do... ethanol sclerotherapy for ovarian endometriomas]. Gynecol Obstet Fertil. oct 2012;40(10):620‑2.

75. Wang L-L, Dong X-Q, Shao X-H, Wang S-M. Ultrasound-guided interventional therapy for recurrent ovarian chocolate cysts. Ultrasound Med Biol. oct 2011;37(10):1596‑602.

76. Kukura V, Krivak-Bolanca I, Sentija K, Katalenić-Simon S. Alcohol sclerosing ovarian cystic lesions, 20 years experience. Coll Antropol. mars 2010;34(1):37‑40.

77. Hsieh C-L, Shiau C-S, Lo L-M, Hsieh T 'sang-T'ang, Chang M-Y. Effectiveness of ultrasound-guided aspiration and sclerotherapy with 95% ethanol for treatment of recurrent ovarian endometriomas. Fertil Steril. juin 2009;91(6):2709‑13.

78. Gatta G, Parlato V, Di Grezia G, Porto A, Cappabianca S, Grassi R, *et al.* Ultrasound-guided aspiration and ethanol sclerotherapy for treating endometrial cysts. Radiol Med (Torino). déc 2010;115(8):1330‑9.

79. Castellarnau Visus M, Ponce Sebastia J, Carreras Collado R, Cayuela Font E, Garcia Tejedor A. Preliminary Results: Ethanol Sclerotherapy After Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration Without Anesthesia in the Management of Simple Ovarian Cysts. J Minim Invasive Gynecol. mars 2015;22(3):475‑82.

80. García-Tejedor A, Castellarnau M, Ponce J, Fernández M, Burdio F. Ethanol sclerotherapy of ovarian endometrioma: a safe and effective minimal invasive procedure. Preliminary results. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. avr 2015;187:25‑9.

81. Chang M-Y, Hsieh C-L, Shiau C-S, Hsieh T 'sang-T'ang, Chiang R-D, Chan C-H. Ultrasound-Guided Aspiration and Ethanol Sclerotherapy (EST) for Treatment of Cyst Recurrence in Patients after Previous Endometriosis Surgery: Analysis of Influencing Factors Using a Decision Tree. J Minim Invasive Gynecol. sept 2013;20(5):595‑603.

82. Yazbeck C, Madelenat P, Ayel JP, Jacquesson L, Bontoux LM, Solal P, *et al.* Ethanol sclerotherapy: a treatment option for ovarian endometriomas before ovarian stimulation. Reprod Biomed Online. juill 2009;19(1):121‑5.

83. Koike T, Minakami H, Motoyama M, Ogawa S, Fujiwara H, Sato I. Reproductive performance after ultrasound-guided transvaginal ethanol sclerotherapy for ovarian endometriotic cysts. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 10 oct 2002;105(1):39.

84. André GM, Vilarino FL, Christofolini DM, Bianco B, Barbosa CP. Aspiration and ethanol sclerotherapy to treat recurrent ovarian endometriomas prior to in vitro fertilization - a pilot study. Einstein Sao Paulo Braz. déc 2011;9(4):494‑8.

85. Agostini A, De Lapparent T, Collette E, Capelle M, Cravello L, Blanc B. In situ methotrexate injection for treatment of recurrent endometriotic cysts. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. janv 2007;130(1):129‑31.

86. Mesogitis S, Antsaklis A, Daskalakis G, Papantoniou N, Michalas S. Combined ultrasonographically guided drainage and methotrexate administration for treatment of endometriotic cysts. Lancet Lond Engl. 1 avr 2000;355(9210):1160.

87. Mesogitis S, Daskalakis G, Pilalis A, Papantoniou N, Thomakos N, Dessipris N, *et al.* Management of ovarian cysts with aspiration and methotrexate injection. Radiology. mai 2005;235(2):668‑73.

88. Donnez J, Nisolle M, Gillet N, Smets M, Bassil S, Casanas-Roux F. Large ovarian endometriomas. Hum Reprod Oxf Engl. mars 1996;11(3):641‑6.

89. Tsolakidis D, Pados G, Vavilis D, Athanatos D, Tsalikis T, Giannakou A, *et al.* The impact on ovarian reserve after laparoscopic ovarian cystectomy *versus* three-stage management in patients with endometriomas: a prospective randomized study. Fertil Steril. juin 2010;94(1):71‑7.

90. Beretta P, Franchi M, Ghezzi F, Busacca M, Zupi E, Bolis P. Randomized clinical trial of two laparoscopic treatments of endometriomas: cystectomy *versus* drainage and coagulation. Fertil Steril. déc 1998;70(6):1176‑80.

91. Var T, Batioglu S, Tonguc E, Kahyaoglu I. The effect of laparoscopic ovarian cystectomy *versus* coagulation in bilateral endometriomas on ovarian reserve as determined by antral follicle count and ovarian volume: a prospective randomized study. Fertil Steril. juin 2011;95(7):2247‑50.

92. Alborzi S, Momtahan M, Parsanezhad ME, Dehbashi S, Zolghadri J, Alborzi S. A prospective, randomized study comparing laparoscopic ovarian cystectomy *versus* fenestration and coagulation in patients with endometriomas. Fertil Steril. déc 2004;82(6):1633‑7.

93. Nishida M, Watanabe K, Sato N, Ichikawa Y. Malignant transformation of ovarian endometriosis. Gynecol Obstet Invest. 2000;50 Suppl 1:18‑25.

94. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery *versus* ablative surgery for ovarian endometriomata. Cochrane Database Syst Rev. 16 avr 2008;(2):CD004992.

95. Dan H, Limin F. Laparoscopic ovarian cystectomy *versus* fenestration/coagulation or laser vaporization for the treatment of endometriomas: a meta-analysis of randomized controlled trials. Gynecol Obstet Invest. 2013;76(2):75‑82.

96. Saito N, Okuda K, Yuguchi H, Yamashita Y, Terai Y, Ohmichi M. Compared with cystectomy, is ovarian vaporization of endometriotic cysts truly more effective in maintaining ovarian reserve? J Minim Invasive Gynecol. oct 2014;21(5):804‑10.

97. Donnez J, Polet R, Mathieu PE, Konwitz E, Nisolle M, Casanas-Roux F. Endometrial laser interstitial hyperthermy: a potential modality for endometrial ablation. Obstet Gynecol. mars 1996;87(3):459‑64.

98. Donnez J, Lousse J-C, Jadoul P, Donnez O, Squifflet J. Laparoscopic management of endometriomas using a combined technique of excisional (cystectomy) and ablative surgery. Fertil Steril. juin 2010;94(1):28‑32.

99. Mircea O, Puscasiu L, Resch B, Lucas J, Collinet P, von Theobald P, *et al.* Fertility Outcomes After Ablation Using Plasma Energy Versus Cystectomy in Infertile Women With Ovarian Endometrioma: A Multicentric Comparative Study. J Minim Invasive Gynecol. déc 2016;23(7):1138‑ 45.

100. Roman H, Auber M, Mokdad C, Martin C, Diguet A, Marpeau L, *et al.* Ovarian endometrioma ablation using plasma energy *versus* cystectomy: a step toward better preservation of the ovarian parenchyma in women wishing to conceive. Fertil Steril. déc 2011;96(6):1396‑400.

101. Nezhat C, Kho KA, Morozov V. Use of neutral argon plasma in the laparoscopic treatment of endometriosis. JSLS. déc 2009;13(4):479‑83.

102. Carmona F, Martínez-Zamora MA, Rabanal A, Martínez-Román S, Balasch J. Ovarian cystectomy *versus* laser vaporization in the treatment of ovarian endometriomas: a randomized clinical trial with a five-year follow-up. Fertil Steril. juill 2011;96(1):251‑4.

103. Martin DC. Laparoscopic treatment of ovarian endometriomas. Clin Obstet Gynecol. juin 1991;34(2):452‑9.

104. Chauvet P, Gremeau A-S, Roman H, Canis M, Rabischong B, Pouly J-L, *et al.* Chirurgie pour endométriose annexielle. Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatatraitest0341-72573 [Internet]. 4 août 2016 [cité 10 mars 2017]; Disponible sur: http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/1072400/resultatrecherche/1

105. Muzii L, Bellati F, Bianchi A, Palaia I, Manci N, Zullo MA, *et al.* Laparoscopic stripping of endometriomas: a randomized trial on different surgical techniques. Part II: pathological results. Hum Reprod Oxf Engl. juill 2005;20(7):1987‑92.

106. Muzii L, Bellati F, Palaia I, Plotti F, Manci N, Zullo MA, *et al.* Laparoscopic stripping of endometriomas: a randomized trial on different surgical techniques. Part I: clinical results. Hum Reprod Oxf Engl. juill 2005;20(7):1981‑6.

107. Asgari Z, Rouholamin S, Hosseini R, Sepidarkish M, Hafizi L, Javaheri A. Comparing ovarian reserve after laparoscopic excision of endometriotic cysts and hemostasis achieved either by bipolar coagulation or suturing: a randomized clinical trial. Arch Gynecol Obstet. mai 2016;293(5):1015‑22.

108. Sönmezer M, Taşkın S, Gemici A, Kahraman K, Özmen B, Berker B, *et al.* Can ovarian damage be reduced using hemostatic matrix during laparoscopic endometrioma surgery? A prospective, randomized study. Arch Gynecol Obstet. juin 2013;287(6):1251‑7.

109. Ata B, Turkgeldi E, Seyhan A, Urman B. Effect of hemostatic method on ovarian reserve following laparoscopic endometrioma excision; comparison of suture, hemostatic sealant, and bipolar dessication. A systematic review and meta-analysis. J Minim Invasive Gynecol. avr 2015;22(3):363‑72.

110. Ding W, Li M, Teng Y. The impact on ovarian reserve of haemostasis by bipolar coagulation *versus* suture following surgical stripping of ovarian endometrioma: a meta-analysis. Reprod Biomed Online. juin 2015;30(6):635‑42.

111. Parker WH, Feskanich D, Broder MS, Chang E, Shoupe D, Farquhar CM, *et al.* Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the nurses' health study. Obstet Gynecol. avr 2013;121(4):709‑16.

112. Batioglu S, Celikkanat H, Ugur M, Mollamahmutoglu L, Yesilyurt H, Kundakci M. The use of GnRH agonists in the treatment of endometriomas with or without drainage. JPMA J Pak Med Assoc. févr 1996;46(2):30‑2.

113. Demirol A, Guven S, Baykal C, Gurgan T. Effect of endometrioma cystectomy on IVF outcome: a prospective randomized study. Reprod Biomed Online. mai 2006;12(5):639‑43.

114. Giampaolino P, Bifulco G, Di Spiezio Sardo A, Mercorio A, Bruzzese D, Di Carlo C. Endometrioma size is a relevant factor in selection of the most appropriate surgical technique: a prospective randomized preliminary study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. déc 2015;195:88‑93.

115. Muzii L, Di Tucci C, Di Feliciantonio M, Marchetti C, Perniola G, Panici PB. The effect of surgery for endometrioma on ovarian reserve evaluated by antral follicle count: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Oxf Engl. 10 oct 2014;29(10):2190‑8.

116. Goodman LR, Goldberg JM, Flyckt RL, Gupta M, Harwalker J, Falcone T. Effect of surgery on ovarian reserve in women with endometriomas, endometriosis and controls. Am J Obstet Gynecol. nov 2016;215(5):589.e1-589.e6.

117. Muzii L, Achilli C, Bergamini V, Candiani M, Garavaglia E, Lazzeri L, *et al.* Comparison between the stripping technique and the combined excisional/ablative technique for the treatment of bilateral ovarian endometriomas: a multicentre RCT. Hum Reprod Oxf Engl. févr 2016;31(2):339‑44.

118. Alborzi S, Ravanbakhsh R, Parsanezhad ME, Alborzi M, Alborzi S, Dehbashi S. A comparison of follicular response of ovaries to ovulation induction after laparoscopic ovarian cystectomy or fenestration and coagulation *versus* normal ovaries in patients with endometrioma. Fertil Steril. août 2007;88(2):507‑9.

119. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Berlanda N, Raffaelli R, Fontana E. Laparoscopic excision of recurrent endometriomas: long-term outcome and comparison with primary surgery. Fertil Steril. mars 2006;85(3):694‑9.

120. Kikuchi I, Takeuchi H, Kitade M, Shimanuki H, Kumakiri J, Kinoshita K. Recurrence rate of endometriomas following a laparoscopic cystectomy. Acta Obstet Gynecol Scand. 2006;85(9):1120‑4.

121. Seracchioli R, Manuzzi L, Mabrouk M, Solfrini S, Frascà C, Manferrari F, *et al.* A multidisciplinary, minimally invasive approach for complicated deep infiltrating endometriosis. Fertil Steril. févr 2010;93(3):1007.e1-3.

122. Muzii L, Achilli C, Lecce F, Bianchi A, Franceschetti S, Marchetti C, *et al.* Second surgery for recurrent endometriomas is more harmful to healthy ovarian tissue and ovarian reserve than first surgery. Fertil Steril. mars 2015;103(3):738‑43.

123. Vercellini P, Crosignani PG, Abbiati A, Somigliana E, Viganò P, Fedele L. The effect of surgery for symptomatic endometriosis: the other side of the story. Hum Reprod Update. avr 2009;15(2):177‑88.

16. Prise en charge chirurgicale de l'endométriose profonde avec atteinte digestive

RPC CNGOF HAS 2017

Résumé

L'endométriose profonde avec atteinte colorectale est considérée comme l'une des formes sévères de la maladie du fait de son impact sur la qualité de vie et la fertilité des patientes, mais aussi par les difficultés rencontrées par les praticiens au moment de proposer une stratégie thérapeutique. Bien que la littérature soit très riche concernant ce mode de présentation de la maladie, il existe actuellement très peu d'études de niveau de preuve élevé ; ceci explique la grande hétérogénité des modalités de prise en charge de ces patientes. La chirurgie reste donc une option thérapeutique pour ces patientes. En effet, elle améliore l'intensité des symptômes gynécologiques, digestifs et généraux ainsi que la qualité de vie sans que l'on puisse présager de la durée de cette efficacité. Concernant la voie d'abord chirurgicale, il apparaît que la cœlioscopie semble la voie d'abord à choisir préférentiellement à la laparotomie; la voie robot-assistée est une voie d'abord envisageable en première intention. Les techniques de *shaving* rectal, de résection discoïde et de résection segmentaire sont les trois techniques utilisées pour l'exérèse chirurgicale d'une endométriose colorectale. Les paramètres pris en compte pour l'utilisation de l'une ou l'autre des techniques sont : l'expérience du chirurgien, le degré d'infiltration dans l'épaisseur de la paroi du rectosigmoïde, la taille lésionnelle, la circonférence de l'atteinte, la multifocalité au sein du rectosigmoïde et la distance de la lésion par rapport à la marge anale. En cas d'endométriose profonde avec atteinte colorectale, la réalisation d'une chirurgie incomplète laissant en place la lésion du rectosigmoïde augmente le taux de récidive des douleurs postopératoires et diminue le taux de grossesse postopératoire, quelles que soient les modalités d'obtention des grossesses. La chirurgie de l'endométriose colorectale permet d'obtenir des taux de grossesse globalement comparables aux taux de grossesse obtenue par AMP chez les patientes non opérées, dont environ la moitié est obtenue par conception spontanée. Il n'y a pas, à ce jour, de données issues d'études comparatives de niveau de preuve suffisant permettant de recommander formellement la chirurgie ou l'AMP en première ligne chez les patientes infertiles ayant une endométriose colorectale. La chirurgie de l'endométriose colorectale expose à un risque de complications postopératoires immédiates dont les patientes doivent être informées en pré-opératoire. Enfin, cette chirurgie expose à un risque de récidive au niveau du tube digestif ou concernant d'autres localisations anatomiques, pouvant nécessiter des reprises chirurgicales.

Mots clés : endométriose, colorectale, digestive, complications, voie d'abord, douleurs, qualité de vie, récidive, fertilité

Abstract

Deep endometriosis with colorectal involvement is considered one of the most severe forms of the disease due to its impact on patients' quality of life and fertility but also by the difficulties encountered by the clinicians when proposing a therapeutic strategy. Although the literature is very rich, evidence based medicine remains poor explaining the great heterogeneity concerning the management of such patients. Surgery therefore remains a therapeutic option. It improves the intensity of gynecological, digestive and general symptoms and the quality of life. Concerning the surgical approach, it appears that laparoscopy should be the first option; the laparoscopic robot-assisted route can also be proposed. The techniques of rectal shaving, discoid resection and segmental resection are the three techniques used for surgical excision of colorectal

endometriosis. The parameters taken into account for the use of either technique are: the surgeon's experience, the depth of infiltration of the lesion within the rectosigmoid wall, the lesion size and circumference, multifocality and the distance of the lesion from the anal margin. In the case of deep endometriosis with colorectal involvement, performing an incomplete surgery increases the rate of pain recurrence and decreases postoperative fertility. In case of surgery for colorectal endometriosis, pregnancy rates are similar to those obtained after ART in non-operated patients. Existing data are insufficient to formally recommend first line surgery or ART in infertile patients with colorectal endometriosis. The surgery for colorectal endometriosis exposes to a risk of postoperative complications and recurrence of which the patients should be informed preoperatively.

***Keywords** : endometriosis, colorectal, complications, surgical route, pain, quality of life, recurrence, fertility.*

Recherche documentaire

La recherche bibliographique a été réalisée à l'aide des moteurs de recherche *Pubmed* / *Medline*, *Google Scholar*, *Google Book* et *Cochrane Database*. Nous avons recherché sur *Medline* et *Google Scholar* les mots clés suivants: « *Endometriosis* » AND (« *colorectal* » OR « *digestive* » OR « *rectovaginal* » OR « *bowel* ») AND (« *adhesions* » OR « *complications* » OR « *robot-assited* » OR « *surgical route* » OR « *pain* » OR « *quality of life* » OR « *recurrence* » OR « *relapse* » OR « *fertility* »). Cette recherche a été limitée aux publications en langue française et anglaise, en se focalisant sur les 10 dernières années.

Les articles ont été sélectionnés sur la base du titre, puis du résumé et enfin de l'article intégral. Ont été exclus les cas cliniques et les commentaires, en privilégiant les revues systématiques, méta-analyses et essais contrôlés randomisés. Les références pertinentes à la fin de chaque article ont aussi été étudiées. Les niveaux de preuve des études ont été définis en utilisant la grille du CEBM Oxford (cf. chapitre « Méthodologie »).

Intérêt des barrières anti-adhérentielles après traitement chirurgical d'une endométriose profonde avec atteinte digestive :

Il n'existe pas d'essai randomisé évaluant l'impact des barrières anti-adhérentielles en termes d'adhérences, de complications ou de fertilité postopératoires après traitement chirurgical d'une endométriose profonde avec atteinte digestive. En 2003, un essai randomisé sur 1 791 patients évaluant les complications postopératoires après application d'une barrière anti-adhérentielle (Seprafilm®) lors d'une chirurgie abdomino-pelvienne avec anastomose digestive, a montré un taux de fistules (2 % *vs* < 1 %) et de péritonites (2 % *vs* < 1 %) plus élevé dans le groupe avec barrière anti-adhérentielle (p < 0,05) (1). Un deuxième essai randomisé, hors endométriose, a également comparé deux groupes (avec n = 104 et sans n = 105 application de barrière anti-adhérentielle (acide hyaluronique / carboxylméthylcellulose) en fin d'intervention) après résection digestive (résection colorectale et/ou résection de grêle) (2). Il existe plus d'événements indésirables (objectif principal) dans le groupe avec barrière anti-adhérentielle (p < 0,001), mais une absence de différences en termes d'infection du site opératoire, de péritonite et de fistule digestive. À noter qu'il n'y a pas de calcul de puissance dans la méthodologie. Un troisième essai randomisé a évalué l'impact de l'application d'une barrière anti-adhérentielle (Intergel®) après résection colorectale par laparotomie (3). Les inclusions ont été arrêtées (17 dans le groupe barrière *vs* 15 dans le groupe contrôle) en raison du nombre important de complications dans le groupe avec application de barrière anti-adhérentielle (65 % de complications postopératoires *vs* 27 % dans le groupe contrôle ; p = 0,03).

L'application de barrières anti-adhérentielles lors d'une chirurgie abdomino-pelvienne comportant une anastomose digestive (en dehors de la pathologie endométriosique) favorise la survenue de complications postopératoires graves (NP1).

Il n'est pas recommandé d'utiliser des barrières anti-adhérentielles au décours d'une chirurgie abdomino-pelvienne pour endométriose profonde comportant une anastomose digestive (Grade C).

Place de la voie robot-assistée (par rapport aux autres voies d'abord) dans la prise en charge chirurgicale d'une endométriose profonde avec atteinte digestive :

Il n'existe pas d'essai randomisé comparant la chirurgie robotique à la cœlioscopie ou la laparotomie dans le traitement chirurgical de l'endométriose profonde avec atteinte digestive. Cependant, il existe plusieurs séries (dont la plus importante inclut 164 patientes avec une endométriose de stade IV) rapportant la faisabilité de cette chirurgie par voie robot-assistée avec des taux de complications postopératoires et des taux de conversion en laparotomie comparables à ceux décrits en voie cœlioscopique (4–8).

Il n'existe pas de données suffisantes permettant de recommander la voie robot-assistée plutôt que la cœlioscopie pour le traitement chirurgical de l'endométriose profonde avec atteinte digestive (NP3).

La voie robot-assistée est une voie d'abord envisageable en première intention pour le traitement chirurgical de l'endométriose profonde avec atteinte digestive (Grade C).

Comparaison de la cœlioscopie *vs* laparotomie dans le traitement chirurgical de l'endométriose colorectale :

Il existe un seul essai randomisé comparant la cœlioscopie à la laparotomie dans le traitement chirurgical de l'endométriose profonde avec atteinte colorectale (9). Il s'agit d'un essai de non-infériorité dont l'objectif principal était l'amélioration de la dyschésie. Cet essai a comparé deux groupes de 26 patientes ayant toutes bénéficié d'une résection colorectale segmentaire. Il n'existe pas de différences entre les deux voies d'abord en termes d'amélioration des dyschésies et de la

qualité de vie (questionnaire de qualité de vie SF36) postopératoires. En revanche, l'utilisation de la cœlioscopie permet une diminution de la consommation de morphiniques (12 mg dans le groupe cœlioscopie *vs* 30 mg dans le groupe laparotomie, p < 0,001), des pertes sanguines per-opératoires (1,6 mg/L dans le groupe cœlioscopie *vs* 2,7 mg/L dans le groupe laparotomie, p < 0,05) et des complications postopératoires graves (9 % dans le groupe cœlioscopie *vs* 40 % dans le groupe laparotomie, p < 0,05) (≥ grade III selon la classification de Clavien-Dindo) par rapport à la laparotomie (objectifs secondaires). Le taux de grossesses spontanées était plus élevé dans le groupe cœlioscopie (objectif secondaire). Avec un recul médian de 29 mois, le taux de grossesses spontanées parmi les patientes ayant un projet de grossesse était de 42,8 % dans le groupe cœlioscopie *vs* 0 dans le groupe laparotomie (p < 0,01) (10).

Pour les patientes ayant une endométriose colorectale, la voie d'abord cœlioscopique est aussi efficace que la laparotomie pour l'amélioration des dyschésies et de la qualité de vie postopératoires (NP1). La voie d'abord cœlioscopique permet une réduction de la consommation de morphiniques, des pertes sanguines, des complications postopératoires graves ainsi qu'une amélioration des résultats en termes de fertilité postopératoire (NP2).

La voie cœlioscopique est à choisir préférentiellement par rapport à la laparotomie pour la prise en charge chirurgicale des patientes ayant une endométriose colorectale (Grade B).

Efficacité de la chirurgie pour endométriose colorectale en termes de douleurs et de qualité de vie :

Il existe de nombreuses données issues d'études prospectives ainsi que d'essais randomisés évaluant l'efficacité de la chirurgie pour endométriose colorectale sur les symptômes et la qualité de vie.

En 2010, Daraï *et coll.* (9), dans un essai randomisé comparant la cœlioscopie à la laparotomie, ont montré, à l'aide d'échelles visuelles analogiques utilisées en période pré- et postopératoire, une amélioration :

- des symptômes gynécologiques : dysménorrhées (7,2 en pré-opératoire *vs* 1,8 en postopératoire, p < 0,0001) ; dyspareunies (5 en pré-opératoire *vs* 1 en postopératoire, p < 0,0001) ;
- des symptômes digestifs : dyschésies (4,1 en pré-opératoire *vs* 0,7 en postopératoire, p < 0,0001) ;
- des symptômes généraux : asthénie (5,4 en pré-opératoire *vs* 2,3 en postopératoire, p < 0,01) ;
- une amélioration de la qualité de vie en utilisant le questionnaire de qualité de vie généraliste SF-36 : composant physique (PCS ; p < 0,0001) et composante psychique (MCS, p < 0,0001).

Ces améliorations ont été rapportées indépendamment de la voie d'abord chirurgicale. Par ailleurs, ces mêmes auteurs ont montré une persistance de cette amélioration sur l'ensemble des composantes à plus de 4 ans de la chirurgie (11).

En 2014, Meuleman *et coll.* (12), sur une série prospective de 203 patientes, dont 76 avaient bénéficié d'une résection colorectale segmentaire, ont montré, à l'aide d'une échelle visuelle analogique, une amélioration :

- des dysménorhhées et des dyspareunies entre la période pré-opératoire et postopératoire immédiate, ainsi qu'à 24 mois de la chirurgie (p < 0,0001) ;
- de la qualité de vie en utilisant le questionnaire spécifique EHP-30 entre la période pré-opératoire et postopératoire immédiate, ainsi qu'à 24 mois de la chirurgie (p < 0,0001). Cette amélioration était néanmoins plus nette dans les 12 premiers mois qui suivaient la chirurgie.

Plus récemment, Roman *et coll.* (13), sur une série prospective de 50 patientes ayant bénéficié d'une résection discoïde pour endométriose rectale symptomatique, ont montré une amélioration de la symptomatologie digestive à 1 et 3 ans de la chirurgie:

- des principaux symptômes digestifs : douleurs à la défécation ($p < 0,001$), diarrhée ($p < 0,001$) et constipation ($p < 0,001$) ;

- en utilisant des questionnaires de qualité de vie digestifs : KESS score ($p < 0,01$) et GIQLI ($p < 0,001$). Sur les 50 patientes, 26 (52 %) ont rempli les questionnaires à 1 an et dix (20 %) l'ont rempli à 3 ans.

Cependant, il est important de souligner que ces données doivent être interprétées avec précaution car : i) dans la plupart des études, la période de suivi n'excède pas les 2 ans ; ii) le taux de perdues de vue est parfois important ; iii) il n'est pas toujours précisé si les patientes bénéficiaient d'un traitement hormonal en postopératoire ; iv) les modalités de recueil des données basées sur les échelles visuelles analogiques et les questionnaires de qualité de vie ne sont pas toujours précisées (en particulier l'exhaustivité des informations).

La chirurgie pour endométriose colorectale améliore l'intensité des symptômes gynécologiques, digestifs et généraux ainsi que la qualité de vie, sans que l'on puisse présager de la durée de cette efficacité (NP2).

La chirurgie pour endométriose colorectale est efficace sur les symptômes gynécologiques, digestifs et généraux, et améliore la qualité de vie (Grade B).

Comparaison des techniques de résection colorectale en termes d'efficacité sur les symptômes, de complications et de fertilité postopératoires :

Il existe plusieurs techniques chirurgicales permettant l'exérèse d'une endométriose profonde avec atteinte colorectale :

i) Le « *shaving* » : technique consistant à « peler » la face antérieure du rectum sans ouverture de la lumière rectale. Cette technique est principalement réservée aux lésions limitées à la séreuse ou infiltrant ponctuellement la musculeuse. Elle peut être complétée par une suture « préventive » de la face antérieure du rectum.

ii) La résection antérieure discoïde : cette technique consiste à réséquer une pastille sur la face antérieure du rectum, emportant toute l'épaisseur de la paroi rectale. Elle s'adresse principalement aux lésions infiltrant au minimum la musculeuse rectale. Elle peut consister en une résection avec suture directe de la paroi rectale (impliquant une ouverture de la lumière) ou en une résection à la pince automatique par voie trans-anale (sans ouverture de la lumière rectale).

iii) La résection segmentaire : comme son nom l'indique, cette technique (dite de référence car importée de la chirurgie oncologique colorectale) consiste à réaliser la résection d'un segment de rectosigmoïde. Elle s'adresse en général à des lésions plus volumineuses ne pouvant pas faire l'objet d'un *shaving* ou d'une résection discoïde. Elle impose la réalisation d'une anastomose colorectale (termino-terminale ou latéro-terminale) réalisée le plus souvent à la pince automatique par voie trans-anale.

On ne dispose pas d'études de niveau de preuve suffisamment élevé nous permettant de dire s'il existe une technique supérieure aux autres en termes d'efficacité sur les symptômes et la qualité de vie, de survenue de complications postopératoires et de l'impact sur la fertilité. Plusieurs études rétrospectives ont rapporté un taux de fistules ou de complications infectieuses plus élevé pour les patientes ayant bénéficié d'une technique imposant une suture digestive (résection segmentaire ou éxérèse discoïde) (14,15). Les seuls éléments dont nous disposons à ce jour reposent sur un accord d'experts basé sur une revue de la littérature faisant la liste des paramètres à prendre en compte en pré-opératoire pouvant orienter vers l'utilisation de l'une ou l'autre des techniques (16). Il apparaît que :

- Une taille lésionnelle > 3 cm doit plutôt orienter vers une résection segmentaire du fait du risque plus important de sténose et de récidive postopératoires ;

- Une circonférence de l'atteinte > 40 % doit plutôt orienter vers une résection segmentaire du fait du risque plus important de sténose postopératoire ;

- Les autres paramètres habituellement pris en compte sont : l'expérience du chirurgien en lien avec la reproductibilité de la technique ; le nombre de lésions au niveau du rectosigmoïde (atteintes plurifocales) pouvant imposer la réalisation d'une résection segmentaire ; distance du pôle inférieur de la lésion par rapport à la marge anale (anastomoses dites « basses » lorsque cette distance est inférieure à 6-7cm).

À noter qu'il existe actuellement un seul essai randomisé multicentrique français (essai ENDORE, en cours de publication NCT01291576) comparant la résection discoïde à la résection segmentaire pour les lésions rectales estimées à plus de 2 cm. Les résultats de cet essai montrent qu'il n'existe pas de différences entre les deux techniques en termes de symptômes digestifs postopératoires, de complications graves (≥ grade III selon la classification de Clavien-Dindo, hormis pour la sténose anastomotique postopératoire), de dysurie et de fertilité postopératoires. Deux autres études rétrospectives de faible effectif rapportées par la même équipe (17,18), sur sensiblement les mêmes patientes, ont observé que les patientes traitées par une technique conservatrice (toutes tailles lésionnelles confondues) avaient de meilleurs scores de constipation et de qualité de vie digestive par rapport aux patientes ayant bénéficié d'une résection segmentaire.

Les techniques de shaving *rectal, de résection discoïde et de résection segmentaire sont les trois techniques utilisées pour l'exérèse chirurgicale d'une endométriose colorectale (NP2). Les techniques conservatrices permettent une amélioration des scores de constipation et de la qualité de vie digestive par rapport à la résection segmentaire (NP3).*

Les paramètres pris en compte pour l'utilisation de l'une ou l'autre des techniques sont : l'expérience du chirurgien, le degré d'infiltration dans l'épaisseur de la paroi du rectosigmoïde, la taille lésionnelle, la circonférence de l'atteinte, la multifocalité au sein du rectosigmoïde et la distance de la lésion par rapport à la marge anale (Grade C).

Pour les lésions les plus volumineuses (taille lésionnelle > 3 cm ou infiltrant > 40 % de la circonférence du rectum), la résection-anastomose segmentaire apparaît comme la technique chirurgicale de référence (AP). Pour les lésions de plus petite taille, aucune technique chirurgicale n'a montré sa supériorité par rapport à une autre.

Intérêt d'une chirurgie complète par rapport à une chirurgie incomplète laissant *in situ* la lésion digestive :

Compte tenu de la morbidité associée au traitement chirurgical de l'endométriose colorectale, il semble légitime de se poser la question de la place d'une chirurgie « partielle » laissant en place toute ou une partie de la lésion infiltrant le rectosigmoïde. Il n'existe pas d'études de niveau de preuve élevé montrant un quelconque bénéfice en termes de récidives des douleurs ou de fertilité postopératoire. Une étude prospective de faible effectif (n = 60) (19) retrouve une relation entre le taux de récidive des douleurs et la réalisation d'une chirurgie incomplète. Une autre étude rétrospective montre une diminution de la fertilité spontanée et après AMP, ainsi qu'un allongement du délai de conception en cas de chirurgie incomplète (20). Une étude rétrospective ne retrouve pas de différences en termes de symptômes à 1 an de la chirurgie entre les patientes ayant une résection segmentaire avec des marges histologiques saines comparées aux patientes avec des implants microscopiques d'endométrise sur les limites de résection (21). À l'inverse, une étude rétrospective retrouve une relation entre la présence de marges histologiques positives et la survenue d'une récidive (22).

En cas d'endométriose profonde avec atteinte colorectale, la réalisation d'une chirurgie incomplète laissant en place la lésion du rectosigmoïde augmente le taux de récidive des douleurs

postopératoires et diminue le taux de grossesses postopératoires quelles que soient les modalités d'obtention des grossesses (NP3).

Fertilité après chirurgie pour endométriose colorectale :

Il existe de nombreuses séries prospectives et rétrospectives rapportant les résultats en termes de fertilité (spontanée et en Assistance médicale à la procréation (AMP)) après traitement chirurgical d'une endométriose colorectale (23). Cependant, ces résultats sont très variables et doivent être interprétés avec beaucoup de précautions en raison de nombreuses limites inhérentes à la méthodologie utilisée. Les principales limites rencontrées sont, selon les séries : i) l'étude de la fertilité n'apparaît le plus souvent que comme un objectif secondaire de l'étude ; ii) les patientes ayant une infertilité prouvée ne sont pas clairement identifiées ; iii) les modalités d'obtention des grossesses ne sont pas toujours rapportées ; iv) les délais d'obtention des grossesses ainsi que leur issue ne sont pas forcément détaillées ; v) l'absence d'informations concernant les différents paramètres de fertilité (réserve ovarienne (taux d'AMH et compte de follicules antraux), infertilité tubaire et/ou masculine associées) ne permet pas de définir des groupes pronostiques.

Au vu des données les plus récentes de la littérature, il apparaît que :

- Le taux de grossesse global postopératoire au sein des patientes ayant un projet de grossesse est de l'ordre de 47 % à 65 %, avec un taux de grossesses spontanées de 28,6 % à 39,5 % et un taux de grossesses après AMP de 25,5 % (10,23-28).

- Concernant les patientes ayant une infertilité prouvée en pré-opératoire, le taux de grossesse global est de 45,9 %, avec un taux de grossesses spontanées de 26,8 % à 37,5 % et un taux de grossesses après FIV de 18,3 % (10,12,15,20,23,26,29-33).

La chirurgie de l'endométriose colorectale permet d'obtenir des taux de grossesse globalement comparables aux taux de grossesses obtenues par AMP chez les patientes non opérées, dont environ la moitié sont obtenues par conception spontanée (NP3). Il n'y a pas, à ce jour, de données issues d'études comparatives de niveau de preuve suffisant permettant de recommander formellement la chirurgie ou l'AMP en première ligne chez les patientes ayant une endométriose colorectale.

Quelles sont les complications postopératoires observées après chirurgie de l'endométriose profonde avec atteinte colorectale ?

La chirurgie pour endométriose profonde avec atteinte colorectale est une source de complications postopératoires potentiellement graves. Il existe de nombreuses séries prospectives et rétrospectives rapportant ces taux de complications, indépendamment de la technique de résection utilisée, au sein desquelles on distingue les complications majeures des complications mineures (9,12,19,34-38). Les taux de complications rapportés sont :

- Complications majeures (fistule anastomotique, fistule recto-vaginale, occlusion intestinale, hémorragie digestive, fistule urinaire, abcès pelvien profond) : 1,7 %-12 % ;

- Complications mineures :
    - Dysurie postopératoire : 5-15 %,
    - Complications autres : 5-10 %.

La chirurgie de l'endométriose colorectale expose à un risque de complications postopératoires immédiates dont les patientes doivent être informées en pré-opératoire (Grade C).

Quel est le taux de récidive attendu après chirurgie pour endométriose profonde avec atteinte colorectale ?

Dans une série prospective de 100 patientes ayant eu une résection colorectale segmentaire, Dousset *et coll.* rapportent un taux de récidive à 78 mois de 6 % et un taux de récidive d'endométriose profonde de 2 %. Dans cette série, le délai moyen de récidive était de 48 mois (34).

Sur une série de 500 patientes ayant bénéficié d'un *shaving* pour des nodules de la cloison recto-vaginale, Donnez *et coll.* rapportent un taux de récidive de 8 %, avec un délai médian de 3 ans (35). Meuleman *et coll.*, sur une série rétrospective, rapportent un taux de récidive nécessitant une nouvelle chirurgie de 11 % à 3 ans (12). Dans une série rétrospective plus récente incluant 77 patientes traitées par *shaving* ou résection segmentaire, avec un recul moyen de 80 mois, Roman *et coll.* rapportent un taux de récidive colorectale de 8,7 % nécessitant une reprise chirurgicale au sein des patientes ayant bénéficié d'un traitement conservateur (*shaving*), dont la moitié a pu bénéficier d'un second traitement conservateur (33).

En réalité, toute la difficulté réside dans la définition donnée de la récidive. En effet, la notion de récidive inclut :

- Une réapparition des symptômes quels qu'ils soient, sans pour autant qu'il existe un substrat anatomique objectivé ;
- Une récidive « anatomique » objectivée à l'examen clinique et/ou à l'imagerie, sans pour autant qu'il existe de symptomatologie associée ;
- Une récidive justifiant d'une reprise chirurgicale (même si cette récidive ne correspond pas forcément à la lésion initialement traitée).

Dans ce contexte très précis, de Cicco *et coll.* rapportent, dans une revue de la littérature publiée en 2010, avec des durées de suivi allant de 2 ans à 5 ans, après résection segmentaire (37) :

- Un taux de récidive des douleurs de 23,8 % ;
- Une reprise chirurgicale pour suspicion de récidive de 19,4 % ;
- Un taux de récidive de l'endométriose (toutes localisations confondues confirmées lors de la chirurgie) de 13,9 %.

La chirurgie de l'endométriose colorectale expose à un risque de récidive au niveau du tube digestif ou concernant d'autres localisations anatomiques, pouvant nécessiter des reprises chirurgicales (Grade C). Le rôle du traitement médical postopératoire dans la prévention des récidives digestives n'a pas été établi.

Références

1. Beck DE, Cohen Z, Fleshman JW, Kaufman HS, van Goor H, Wolff BG, *et al.* A prospective, randomized, multicenter, controlled study of the safety of Seprafilm adhesion barrier in abdominopelvic surgery of the intestine. Dis Colon Rectum. oct 2003;46(10):1310‑9.

2. Berdah SV, Mariette C, Denet C, Panis Y, Laurent C, Cotte E, *et al.* A multicentre, randomised, controlled trial to assess the safety, ease of use, and reliability of hyaluronic acid/carboxymethylcellulose powder adhesion barrier *versus* no barrier in colorectal laparoscopic surgery. Trials. 27 oct 2014;15:413.

3. Tang C-L, Jayne DG, Seow-Choen F, Ng Y-Y, Eu K-W, Mustapha N. A randomized controlled trial of 0.5% ferric hyaluronate gel (Intergel) in the prevention of adhesions following abdominal surgery. Ann Surg. avr 2006;243(4):449‑55.

4. Abo C, Roman H, Bridoux V, Huet E, Tuech J-J, Resch B, *et al.* Management of deep infiltrating endometriosis by laparoscopic route with robotic assistance: 3-year experience. J Gynecol Obstet Hum Reprod. janv 2017;46(1):9‑18.

5. Collinet P, Leguevaque P, Neme RM, Cela V, Barton-Smith P, Hébert T, *et al.* Robot-assisted laparoscopy for deep infiltrating endometriosis: international multicentric retrospective study. Surg Endosc. août 2014;28(8):2474‑9.

6. Ercoli A, D'asta M, Fagotti A, Fanfani F, Romano F, Baldazzi G, *et al.* Robotic treatment of colorectal endometriosis: technique, feasibility and short-term results. Hum Reprod Oxf Engl. mars 2012;27(3):722‑6.

7. Morelli L, Perutelli A, Palmeri M, Guadagni S, Mariniello MD, Di Franco G, *et al.* Robot-assisted surgery for the radical treatment of deep infiltrating endometriosis with colorectal involvement: short- and mid-term surgical and functional outcomes. Int J Colorectal Dis. mars 2016;31(3):643‑52.

8. Neme RM, Schraibman V, Okazaki S, Maccapani G, Chen WJ, Domit CD, *et al.* Deep infiltrating colorectal endometriosis treated with robotic-assisted rectosigmoidectomy. JSLS. juin 2013;17(2):227‑34.

9. Daraï E, Dubernard G, Coutant C, Frey C, Rouzier R, Ballester M. Randomized trial of laparoscopically assisted *versus* open colorectal resection for endometriosis: morbidity, symptoms, quality of life, and fertility. Ann Surg. juin 2010;251(6):1018‑23.

10. Daraï E, Lesieur B, Dubernard G, Rouzier R, Bazot M, Ballester M. Fertility after colorectal resection for endometriosis: results of a prospective study comparing laparoscopy with open surgery. Fertil Steril. mai 2011;95(6):1903‑8.

11. Touboul C, Ballester M, Dubernard G, Zilberman S, Thomin A, Daraï E. Long-term symptoms, quality of life, and fertility after colorectal resection for endometriosis: extended analysis of a randomized controlled trial comparing laparoscopically assisted to open surgery. Surg Endosc. juill 2015;29(7):1879‑87.

12. Meuleman C, Tomassetti C, Wolthuis A, Van Cleynenbreugel B, Laenen A, Penninckx F, *et al.* Clinical outcome after radical excision of moderate-severe endometriosis with or without bowel resection and reanastomosis: a prospective cohort study. Ann Surg. mars 2014;259(3):522‑31.

13. Roman H, Abo C, Huet E, Bridoux V, Auber M, Oden S, *et al.* Full-Thickness Disc Excision in Deep Endometriotic Nodules of the Rectum: A Prospective Cohort. Dis Colon Rectum. oct 2015;58(10):957‑66.

14. Roman H, FRIENDS group (French coloRectal Infiltrating ENDometriosis Study group). A national snapshot of the surgical management of deep infiltrating endometriosis of the rectum and colon in France in 2015: A multicenter series of 1135 cases. J Gynecol Obstet Hum Reprod. févr 2017;46(2):159‑65.

15. Mohr C, Nezhat FR, Nezhat CH, Seidman DS, Nezhat CR. Fertility considerations in laparoscopic treatment of infiltrative bowel endometriosis. JSLS. mars 2005;9(1):16‑24.

16. Abrão MS, Petraglia F, Falcone T, Keckstein J, Osuga Y, Chapron C. Deep endometriosis infiltrating the recto-sigmoid: critical factors to consider before management. Hum Reprod Update. juin 2015;21(3):329‑39.

17. Roman H, Vassilieff M, Tuech JJ, Huet E, Savoye G, Marpeau L, *et al.* Postoperative digestive function after radical *versus* conservative surgical philosophy for deep endometriosis infiltrating the rectum. Fertil Steril. mai 2013;99(6):1695‑704.

18. Roman H, Milles M, Vassilieff M, Resch B, Tuech J-J, Huet E, *et al.* Long-term functional outcomes following colorectal resection *versus* shaving for rectal endometriosis. Am J Obstet Gynecol. déc 2016;215(6):762.e1-762.e9.

19. Carmona F, Martínez-Zamora A, González X, Ginés A, Buñesch L, Balasch J. Does the learning curve of conservative laparoscopic surgery in women with rectovaginal endometriosis impair the recurrence rate? Fertil Steril. sept 2009;92(3):868‑75.

20. Stepniewska A, Pomini P, Bruni F, Mereu L, Ruffo G, Ceccaroni M, *et al.* Laparoscopic treatment of bowel endometriosis in infertile women. Hum Reprod Oxf Engl. juill 2009;24(7):1619‑25.

21. Roman H, Moatassim-Drissa S, Marty N, Milles M, Vallée A, Desnyder E, *et al.* Rectal shaving for deep endometriosis infiltrating the rectum: a 5-year continuous retrospective series. Fertil Steril. nov 2016;106(6):1438‑1445.e2.

22. Nirgianakis K, McKinnon B, Imboden S, Knabben L, Gloor B, Mueller MD. Laparoscopic management of bowel endometriosis: resection margins as a predictor of recurrence. Acta Obstet Gynecol Scand. déc 2014;93(12):1262‑7.

23. Daraï E, Cohen J, Ballester M. Colorectal endometriosis and fertility. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. févr 2017;209:86‑94.

24. Fleisch MC, Xafis D, De Bruyne F, Hucke J, Bender HG, Dall P. Radical resection of invasive endometriosis with bowel or bladder involvement--long-term results. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1 déc 2005;123(2):224‑9.

25. Lyons SD, Chew SSB, Thomson AJM, Lenart M, Camaris C, Vancaillie TG, *et al.* Clinical and quality-of-life outcomes after fertility-sparing laparoscopic surgery with bowel resection for severe endometriosis. J Minim Invasive Gynecol. oct 2006;13(5):436‑41.

26. Ferrero S, Anserini P, Abbamonte LH, Ragni N, Camerini G, Remorgida V. Fertility after bowel resection for endometriosis. Fertil Steril. juill 2009;92(1):41‑6.

27. Meuleman C, D'Hoore A, Van Cleynenbreugel B, Beks N, D'Hooghe T. Outcome after multidisciplinary CO2 laser laparoscopic excision of deep infiltrating colorectal endometriosis. Reprod Biomed Online. févr 2009;18(2):282‑9.

28. Daraï E, Carbonnel M, Dubernard G, Lavoué V, Coutant C, Bazot M, *et al.* Determinant factors of fertility outcomes after laparoscopic colorectal resection for endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. avr 2010;149(2):210‑4.

29. Minelli L, Fanfani F, Fagotti A, Ruffo G, Ceccaroni M, Mereu L, *et al.* Laparoscopic colorectal resection for bowel endometriosis: feasibility, complications, and clinical outcome. Arch Surg Chic Ill 1960. mars 2009;144(3):234‑239; discussion 239.

30. Meuleman C, Tomassetti C, D'Hoore A, Buyens A, Van Cleynenbreugel B, Fieuws S, *et al.* Clinical outcome after CO_2 laser laparoscopic radical excision of endometriosis with colorectal wall invasion combined with laparoscopic segmental bowel resection and reanastomosis. Hum Reprod Oxf Engl. sept 2011;26(9):2336‑43.

31. Jelenc F, Ribič-Pucelj M, Juvan R, Kobal B, Sinkovec J, Salamun V. Laparoscopic rectal resection of deep infiltrating endometriosis. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. févr 2012;22(1):66‑9.

32. Tarjanne S, Heikinheimo O, Mentula M, Härkki P. Complications and long-term follow-up on colorectal resections in the treatment of deep infiltrating endometriosis extending to bowel wall. Acta Obstet Gynecol Scand. janv 2015;94(1):72‑9.

33. Roman H, Quibel S, Auber M, Muszynski H, Huet E, Marpeau L, *et al.* Recurrences and fertility after endometrioma ablation in women with and without colorectal endometriosis: a prospective cohort study. Hum Reprod Oxf Engl. mars 2015;30(3):558‑68.

34. Dousset B, Leconte M, Borghese B, Millischer A-E, Roseau G, Arkwright S, *et al.* Complete surgery for low rectal endometriosis: long-term results of a 100-case prospective study. Ann Surg. mai 2010;251(5):887‑95.

35. Donnez J, Squifflet J. Complications, pregnancy and recurrence in a prospective series of 500 patients operated on by the shaving technique for deep rectovaginal endometriotic nodules. Hum Reprod Oxf Engl. août 2010;25(8):1949‑58.

36. Mereu L, Ruffo G, Landi S, Barbieri F, Zaccoletti R, Fiaccavento A, *et al.* Laparoscopic treatment of deep endometriosis with segmental colorectal resection: short-term morbidity. J Minim Invasive Gynecol. août 2007;14(4):463‑9.

37. De Cicco C, Corona R, Schonman R, Mailova K, Ussia A, Koninckx P. Bowel resection for deep endometriosis: a systematic review. BJOG Int J Obstet Gynaecol. févr 2011;118(3):285‑91.

38. Ruffo G, Sartori A, Crippa S, Partelli S, Barugola G, Manzoni A, *et al.* Laparoscopic rectal resection for severe endometriosis of the mid and low rectum: technique and operative results. Surg Endosc. avr 2012;26(4):1035‑40.

17. Moyens de prévention des complications anastomotiques digestives dans la chirurgie de l'endométriose profonde

RPC CNGOF HAS 2017

Limites du travail

Nous avons jugé pertinent d'expliquer en début de ce chapitre les limites de l'établissement de recommandations à haut niveau de preuve sur ces questions.

Les recherches effectuées ont essentiellement identifié les travaux portant sur les prises en charge péri-opératoires de résection rectale pour cancer. Les études prospectives concernant la chirurgie digestive ainsi que les méta-analyses ne concernent que les patients opérés d'un adénocarcinome rectal. Certaines méta-analyses excluent les études rapportant les autres motifs de prise en charge.

Cette situation est différente de la chirurgie rectale de l'endométriose.

Pour des raisons épidémiologiques évidentes, les populations relevant de ces opérations sont dans des situations très différentes. Le cancer rectal est diagnostiqué plutôt après 50 ans pour un maximum dans la 7e décennie. Il atteint hommes et femmes, avec une prévalence plus importante chez l'homme. L'endométriose, elle, lorsqu'elle conduit à une prise en charge chirurgicale, concerne exclusivement des jeunes patientes. Cela est d'autant plus important à noter que le sexe masculin est décrit dans de nombreuses études comme un facteur de risque de morbidité après chirurgie rectale pour cancer du fait de la configuration anatomique plus étroite du bassin masculin.

La chirurgie pratiquée, compte tenu de ces situations cliniques différentes, est elle-même différente.

Elle diffère par les plans de dissection empruntés, par la situation clinique des patients opérés, par la possibilité d'administration pré-opératoire assez fréquente de radiothérapie néo-adjuvante. Les gestes chirurgicaux sont également différents puisque les chirurgies de *shaving* ou d'exérèse discoïde n'ont pas de place en chirurgie carcinologique. Les plans de dissection mésorectale ou juxtarectale sont différents.

Néanmoins, pour ce qui est des résections segmentaires, sous-péritonéales, bien que les plans de dissection ne soient pas identiques, l'état postopératoire du pelvis opéré avec des zones potentiellement dépéritonisées, des viscères inflammatoires, rendent voisines, sans pouvoir les juger comparables, la chirurgie d'exérèse carcinologique rectale et de résection d'endométriose pelvienne profonde et digestive.

Les conclusions proposées dans cette recherche ne doivent donc être éventuellement extrapolées à la chirurgie d'endométriose qu'avec précaution et en connaissant ces limites. C'est le propos de ce texte préalable.

Il n'a pas été retrouvé, dans la recherche bibliographique, de publications traitant les questions posées et portant spécifiquement sur des populations de patientes opérées d'endométriose profonde digestive.

Question 1 : Le drainage postopératoire pelvien après anastomose colorectale est-il recommandé ?

Recherche documentaire

Une recherche des publications de langue anglaise a été effectuée sur la base *Medline* portant de l'année 1995 à février 2016. La recherché a porté sur les mots clés suivants : « drainage », « *colorectal* », « *anastomosis* », « *rectal* », « *surgery* ». Cette bibliographie a été complétée à la lecture des articles des références citées.

Résultats :

Seize publications ont été retenues pour l'analyse (1-16).

Cf. infra.

Analyse des éléments

La nécessité du drainage postopératoire du pelvis est une question ancienne en chirurgie colorectale. Les publications sur ce sujet ne rapportaient pas, jusque récemment, de réponses univoques.

Avant 2013, quatre méta-analyses (1-4) s'étaient intéressées à ce sujet. Ces données étaient débattues car, au total, 1 140 patients avaient été inclus dans la publication la plus récente (1), incluant six essais randomisés contrôlés. Il était conclu à l'absence de données suffisantes pour recommander le drainage postopératoire.

La métanalyse de 2013, publiée par Rondelli *et al.* (5) portant sur le drainage des résections rectales sous-péritonéales, a inclus huit études (6-13) sur les 505 trouvées dans la recherche bibliographique. Parmi ces huit publications, trois étaient des essais randomisés (6,8,9). Si l'analyse des trois essais randomisés ne concluait pas à la diminution du taux de fistules en cas de drainage postopératoire, les conclusions de l'ensemble de la méta-analyse étaient en faveur d'une diminution des fistules postopératoires lors du drainage. Cependant, les effectifs des essais randomisés inclus étaient très inférieurs aux effectifs des cinq séries rétrospectives de la méta-analyse. Par ailleurs, on retrouvait des taux de fistules postopératoires très hétérogènes, de 4,4 à 23,5 % selon les séries. Enfin, deux des essais randomisés (6,8) avaient inclus des anastomoses sus-péritonéales, rendant difficilement comparables les taux de fistules rapportés. Dans leurs conclusions, les auteurs rapportaient le taux généralement faible des fistules postopératoires et la nécessité d'inclure dans des essais randomisés des nombres très importants de patients pour démontrer des différences significatives.

Pour ces raisons, il était difficile d'adhérer pleinement aux conclusions de la méta-analyse en faveur d'une diminution du taux de fistules et des réinterventions pour fistule grâce au drainage.

L'utilisation du drainage reposait davantage, comme dans les cohortes rétrospectives, sur des pratiques de conviction que sur des données d'*evidence based medicine*.

Dans un essai randomisé de supériorité de phase 3 plus récent (2017) (14), Denost *et al.* ont étudié les résultats du drainage ou non chez 469 patients opérés d'un cancer du rectum. 17,1 % des patients ont présenté un sepsis pelvien sans différences entre les deux groupes. Les sepsis pelviens apparaissaient en moyenne à 7,8 jours, alors que, dans le groupe drainage, l'ablation du drain était réalisée (décision du chirurgien) à 5,6 jours. Le délai de retrait du drain n'avait pas non plus d'influence significative sur l'évolution postopératoire. La morbidité à 30 jours, le taux de réparation n'étaient pas non plus différents entre les groupes. En l'absence de supériorité démontrée du drainage, les auteurs recommandaient l'absence de drainage, hormis situations particulières.

En résumé, l'ensemble des essais randomisés (quatre essais) publiés n'a pas montré de bénéfices en faveur du drainage postopératoire après anastomose colorectale pour la réduction des

complications postopératoires. Les revues de la *Cochrane* de 2004 (15) et 2006 (16) ont proposé les mêmes conclusions.

Conclusion proposée : *L'intérêt du drainage pelvien postopératoire systématique après anastomose colorectale n'est pas démontré sur la base des données issues des séries de patients opérés de cancer du rectum (NP2).*

En tenant compte des limites énoncées en début de texte et pour les mêmes raisons, le drainage pelvien postopératoire systématique après anastomose colorectale pour endométriose n'a pas d'intérêt démontré (Grade B).

Question 2 : La confection d'une stomie temporaire de protection après anastomose colorectale est-elle recommandée ?

Recherche documentaire

Une recherche des publications de langue anglaise a été effectuée sur la base *Medline* portant de l'année 1995 à février 2016. La recherché a porté sur les mots clés suivants : « *loop ileostomy* », « *colostomy* », « *colorectal* », « *anastomosis* », « *rectal* », « *surgery* », « *diverting stoma* ». Cette bibliographie a été complétée à la lecture des articles des références citées.

Seules les résections segmentaires, quel que soit le type de technique d'anastomose, ont été concernées par la recherche. Les techniques de *shaving* et exérèse atypique ne sont pas l'objet de l'étude.

Résultats :

Cette méthodologie a permis d'identifier 32 publications citées ci-après (17-48). Les 32 publications ont fait l'objet de l'analyse.

Analyse des éléments

Si l'évolution des techniques mini-invasives et la diffusion de la cœlioscopie ont permis une diminution de la morbidité des résections colorectales (associées maintenant aux programmes de récupération améliorée après chirurgie), le taux de survenue de fistules anastomotiques pour ce type de chirurgie a peu évolué. Les moyens de prévention de cette complication sont controversés dans la littérature avec, au premier rang de ces moyens, la réalisation de stomie de dérivation temporaire.

Parmi les séries publiées, certaines concluaient au bénéfice de la confection de stomie d'autres non.

La qualité et les effectifs des publications étaient très hétérogènes. De nombreuses séries comportaient des effectifs de patients très faibles, et la plupart des publications portaient sur des séries non randomisées.

Une analyse chronologique des publications retrouve les éléments suivants et traite d'abord des séries rapportées, puis des méta-analyses.

En 2007, l'essai randomisé de Matthiessen (17) a inclus 234 patients porteurs d'anastomoses à moins de 7 cm de la marge anale avec un taux de fistules global élevé à 19,2 % et respectivement 10,3 et 28 % dans les groupes stomisés et non stomisés. Il existait également significativement moins de réopérations en urgence dans le groupe stomisés que dans le groupe non stomisés. Cet essai randomisé de bonne qualité était clairement en faveur de la réalisation d'une stomie.

En 2008, l'essai randomisé de Chudde (18) a inclus 256 patients avec une anastomose directe très basse, à moins de 5 cm de la marge anale, randomisés en un groupe avec stomie et un

groupe sans stomie. 10 % de fistule anastomotique était observée dans le groupe sans stomie ainsi que deux décès, contre 2,2 % dans le groupe de patients stomisés.

En 2015, Shiomi (19) a rapporté une étude de cohorte portant sur 936 patients consécutifs chez qui était réalisée une anastomose à moins de 10 cm de la marge anale. Les taux de fistules des groupes stomisés et non stomisés n'étaient pas différents (13,2 *vs* 12,7 %), mais la réalisation d'une stomie faisait passer le taux de réinterventions pour fistule symptomatique de 7,4 à 1 %. Ces résultats étaient confirmés après appariement par score de propension de 9,1 à 0,6 %. Dans cette étude, ce n'est donc pas le taux de fistules, mais l'impact de celles-ci qui était prévenu par la confection d'une stomie.

En 2016, Mrak (20) publiait une série randomisée de 166 patients, avec des taux de fistules de 5,8 % avec stomie et 16,3 % sans stomie. Compte tenu de déviations de protocole (70 % de patients traités selon la randomisation), il a été réalisé une analyse de « vie réelle » post-traitement. Les analyses en intention de traiter et en « vie réelle » montraient un taux de fistules anastomotiques et de réinterventions diminué significativement par la réalisation de stomie. En analyse multivariée, la réalisation de stomie était protectrice de survenue de fistule et les auteurs concluaient à la nécessité de réalisation de stomie pour les anastomoses réalisées à moins de 6 cm de la marge anale.

Entre 2008 et 2015, cinq méta-analyses ont traité de l'intérêt de la réalisation de stomie.

Hüser, en 2008 (21), a publié une méta-analyse incluant quatre essais (22-24,17). Dans cette publication, la série déjà discutée plus haut de Matthiessen (17), par son nombre de patients et son impact dans la méta-analyse, permettait aux auteurs de conclure de manière significative en faveur de la réalisation de stomie pour diminuer le taux de fistules et de réinterventions.

En 2009, Tan (25) publiait une autre méta-analyse incluant les mêmes essais randomisés que Hüser, ainsi que 21 séries non randomisées. Les conclusions des quatre essais randomisés étaient bien sûr les mêmes, même si seuls les patients porteurs d'anastomose basse avaient été inclus cette fois. Parmi les 21 séries non randomisées, 14 concluaient à l'impact favorable sur le taux de fistules anastomotiques de la réalisation de stomie (17,26-38), cinq concluaient à l'absence de différences (18, 39-42), tandis que deux séries concluaient à l'augmentation du taux de fistules en cas de stomie (43,44). En *poolant* les données disponibles des patients de ces séries, les auteurs concluaient à une différence significative en faveur de la réalisation de stomie sur le taux de fistules, le taux de réopérations, la mortalité. Les auteurs soulignaient, comme dans d'autres publications, le poids dans la méta-analyse de l'essai de Matthiessen sur les résultats. S'agissant des séries non randomisées analysées, tout en rappelant les biais de cette méthode, ils estimaient que l'absence d'hétérogénéité des patients inclus permettait néanmoins de conclure de manière valable sur les résultats. Ils retenaient la réalisation de stomie comme recommandée en cas d'anastomose colorectale basse, et ce d'autant que l'anastomose était plus basse (autre facteur significatif de survenue de fistule).

En 2010, Montedori a publié, pour la *Cochrane Database* (45), une nouvelle méta-analyse incluant cette fois six essais randomisés. Les séries de Chude *et al.* (18) et Ulrich *et al.* (46) ont été ajoutées à celles incluses dans les méta-analyses précédentes. Tout en évoquant la qualité méthodologique contestable des séries incluses, les auteurs concluaient à l'intérêt de la réalisation systématique de stomie de protection en cas d'anastomose colorectale basse sous-péritonéale.

La méta-analyse de Gu de 2015 (47) ayant inclus 13 publications entre 2004 et 2014 comprenant 8 002 patients a conclu à la diminution du taux de fistules et de réopérations pour ce type de complication en cas de réalisation de stomie comparativement à la non-réalisation de celle-ci. Mais les auteurs soulignaient l'hétérogénéité des patients (indications) inclus dans les études, l'absence de randomisation ou les déviations de protocole des études et les faibles effectifs de certaines séries.

Cette étude (47) reprenait les résultats et arguments retrouvés dans leur précédente méta-analyse de 2014 (48) portant sur la même question et ayant inclus 11 séries.

Dans la chirurgie du cancer du rectum, une stomie de protection lors de la confection d'une anastomose colorectale sous-péritonéale permet de diminuer le risque de fistule anastomotique et de réintervention en rapport (49,50).

Dans le cadre de la chirurgie de l'endométriose du bas rectum, la réalisation d'une dérivation digestive temporaire (iléostomie ou colostomie) doit être discutée et la patiente doit recevoir une information et une éducation pré-opératoire adaptée (Accord professionnel).

Question 3 : La réalisation d'épiplooplastie est-elle recommandée pour prévenir les complications des anastomoses colorectales ?

Méthode :

Une recherche des publications de langue anglaise a été effectuée sur la base *Medline* portant de l'année 1995 à février 2016. La recherché a porté sur les mots clés suivants : « *omentoplasty* », « *omentum* » « *anastomotic leak* », « *colorectal surgery* », « *rectovaginal fistula* », « *prevention* ». Cette bibliographie a été complétée à la lecture des articles des references citées.

Résultats :

Selon ces critères, sept publications (51-57) ont été identifiées et analysées.

Analyse des éléments

Si la réalisation d'omentoplastie d'interposition en chirurgie pelvienne fait partie des pratiques répandues, peu de publications ont porté sur ce sujet et évalué sont intérêt.

Dans la série de Merad *et al.* (51), 705 patients porteurs de pathologies bénignes (diverticulite, Crohn, tumeur bénigne) ou malignes avaient été randomisés entre 1989 et 1994 pour recevoir on non une épiplooplastie de renforcement après anastomose digestive. L'étude portait sur les anastomoses après tout type de colectomie ou d'anastomose hormis les anastomoses rectales basses. Le taux de fistule globale était de 4,9 %, sans différences significatives (même après ajustement des facteurs confondants) entre les groupes épiplooplastie (4,7 %) ou sans (5,1 %). Les auteurs rappelaient, déjà, le manque de preuves en faveur de la technique et les séries descriptives anciennes (52,53), en recommandant de ne pas réaliser ce geste.

Pour des populations incluses similaires, Agnifili (54) rapportait des résultats inverses. Parmi les 126 patients inclus et randomisés, le taux global de fistule était de 14,3 %, mais de 6,4 % dans le groupe épiplooplastie et de 21,9 % dans le groupe sans. Les taux de mortalité et de réopération étaient également différents significativement entre les groupes en faveur de l'épiplooplastie. Sans surprise, les auteurs recommandaient la technique.

Tocchi *et al.* (55) n'ont inclus dans leur série randomisée de 112 patients que des résections rectales. S'il n'existait pas de différences significatives sur les taux de fistule « radiologiques » entre les groupes, les fistules d'expression clinique étaient plus fréquentes significativement dans le groupe sans épiplooplastie (7 contre 2). Les auteurs insistaient sur le rôle modérateur de l'épiplooplastie dans l'expression clinique et les conséquences des fistules anastomotiques.

Après une méta-analyse publiée en 2008 par Hao (56), la méta-analyse de Wiggins *et al.* (57) publiée en 2015 a retrouvé six publications où l'épiplooplastie était utilisée en chirurgie digestive œsophagienne, mais seulement les trois études rappelées ci-dessus ayant porté sur la chirurgie colorectale (51,54,55). Les conclusions de la méta-analyse ne retrouvaient pas de différences significatives de taux de fistules, de mortalité (étudié dans deux séries), ou de taux de sténose (étudié dans une seule série) permettant de conclure à l'intérêt de l'épiplooplastie en chirurgie colorectale.

***Conclusion proposée** : Il n'existe pas de preuves suffisantes pour recommander la réalisation de l'épiplooplastie de protection après anastomose colorectale. Il n'y a pas de données spécifiques*

concernant l'intérêt d'une épiplooplastie dans la prévention des fistules recto-vaginales en cas de résection concomitante du rectum et du vagin.

Références

1-Karliczek A, Jesus EC, Matos D, Castro AA, Atallah AN, Wiggers T. Drainage or nondrainage in elective colorectal anastomosis: a systematic review and meta-analysis. Colorectal Dis 2006; 8: 259–65.

2-Petrowsky H, Demartines N, Rousson V, Clavien PA. Evidence- based value of prophylactic drainage in gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analyses. Ann Surg 2004; 240: 1074–84; discussion 1084–5.

3-Jesus EC, Karliczek A, Matos D, Castro AA, Atallah AN. Prophylactic anastomotic drainage for colorectal surgery. Cochrane Database Syst Rev 2004;4:CD002100.

4-Urbach DR, Kennedy ED, Cohen MM. Colon and rectal anastomoses do not require routine drainage: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg 1999; 229: 174–80.

5-Rondelli F, Bugiantella W, Vedovati MC, *et al.* To drain or not to drain extraperitoneal colorectal anastomosis? A systematic review and metaanalysis. Colorectal Dis. 2013;16:O35–O42.

6-Sagar PM, Hartley MN, Macfie J, Mancey-Jones B, Sedman, P, May J. Randomized trial of pelvic drainage after rectal resection. Dis Colon Rectum 1995; 38: 254–8.

7-Akiyoshi T, Ueno M, Fukunaga Y *et al.* Incidence of and risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic anterior resection with intracorporeal rectal transection and double-stapling technique anastomosis for rectal cancer. Am J Surg 2011; 202: 259–64.

8-Merad F, Hay JM, Fingerhut A *et al.* Is prophylactic pelvic drainage useful after elective rectal or anal anastomosis? A multicenter controlled randomized trial. French Association for Surgical Research. Surgery 1999; 125: 529–35.

9-Brown SR, Seow-Choen F, Eu KW, Heah SM, Tang CL. A prospective randomised study of drains in infra-peritoneal rectal anastomoses. Tech Coloproctol 2001; 5: 89–92.

10-Scott H, Brown AC. Is routine drainage of pelvic anastomosis necessary? Am Surg 1996; 62: 452–7.

11-Sica GS, Spiratou C, Sileri P *et al.* Retrospective analysis of the use of prophylactic drainage of the pelvis after anterior resection of the rectum. Ann Ital Chir 2000; 71: 367–72.

12-Yeh CY, Changchien CR, Wang JY *et al.* Pelvic drainage and other risk factors for leakage after elective anterior resection in rectal cancer patients: a prospective study of 978 patients. Ann Surg 2005; 241: 9–13.

13-Peeters KC, Tollenaar RA, Marijnen CA *et al.*, Dutch Colorectal Cancer Group. Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. Br J Surg 2005; 92: 211–16.

14-Denost Q, Rouanet P, Faucheron JL, Panis Y, Meunier B, Cotte E, Meurette G, Kirzin S, Sabbagh C, Loriau J, Benoist S, Mariette C, Sielezneff I, Lelong B, Mauvais F, Romain B, Barussaud ML, Germain C, Picat MQ, Rullier E, Laurent C; French Research Group of Rectal Cancer Surgery (GRECCAR). To Drain or Not to Drain Infraperitoneal Anastomosis After Rectal Excision for Cancer: The GRECCAR 5 Randomized Trial. Ann Surg. 2017 Mar;265(3):474-480

15-Matthiessen P, Hallbo¨o¨k O, Andersson M, *et al.* Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. Colorectal Dis. 2004;6:462–469

16- Eriksen MT, Wibe A, Norstein J, *et al.* Anastomotic leakage following routine mesorectal excision for rectal cancer in a national cohort of patients. Colorectal Dis. 2005;7:51–57.

17-Matthiessen P, Hallböök O, Rutegård J, Simert G, Sjödahl R. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. Ann Surg 2007; 246: 207-214

18- Chude GG, Rayate NV, Patris V, Koshariya M, Jagad R, Kawamoto J, *et al.* Defunctioning loop ileostomy with low anterior resection for distal rectal cancer: should we make an ileostomy as a routine procedure? A prospective randomized study. Hepatogastroenterology 2008;55:1562-7.

19-Shiomi A, Ito M, Maeda K, Kinugasa Y, Ota M, Yamaue H, Shiozawa M, Horie H, Kuriu Y, Saito N. Effects of a diverting stoma on symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer: a propensity score matching analysis of 1,014 consecutive patients. J Am Coll Surg 2015; 220: 186-194

20- Mrak K, Uranitsch S, Pedross F, Heuberger A, Klingler A, Jagoditsch M, Weihs D, Eberl T, Tschmelitsch J.Diverting ileostomy *versus* no diversion after low anterior resection for rectal cancer: A prospective, randomized, multicenter trial.

Surgery. 2016 Apr;159(4):1129-3

21- Hüser N, Michalski CW, Erkan M, Schuster T, Rosenberg R, Kleeff J, Friess H. Systematic review and meta-analysis of the role of defunctioning stoma in low rectal cancer surgery. Ann Surg. 2008 Jul;248(1):52-60.

22- Graffner H, Fredlund P, Olsson SA, Oscarson J, Petersson BG. Protective colostomy in low anterior resection of the rectum using the EEA stapling instrument. A

randomized study. Dis Colon Rectum 1983;26:87-90

23-Pakkastie TE, Ovaska JT, Pekkala ES, Luukkonen E, J€arvinen HJ. A randomised study of colostomies in low colorectl anastomoses. Eur J Surg 1997;163:929-33.

24- Pimentel JM, Duarte A, Patricio J. The role of a protecting stoma in low anterior resection with TME and colonic Jpouch for rectal cancer; results of a prospective randomized trial. Colorectal Dis 2003;5(Suppl 2):83.

25- Tan WS, Tang CL, Shi L, Eu KW. Meta-analysis of defunctioning stomas in low anterior resection for rectal cancer. Br J Surg. 2009 May;96(5):462-72

26-Grabham JA, Moran BJ, Lane RH. Defunctioning colostomy for low anterior resection: a selective approach. Br J Surg 1995; 82: 1331–1332.

27-Rullier E, Laurent C, Garrelon JL, Michel P, Saric J, Parneix M. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. Br J Surg 1998; 85: 355–358.

28- Eriksen MT, Wibe A, Norstein J, Haffner J, Wiig JN; Norwegian Rectal Cancer Group.

Anastomotic leakage following routine mesorectal excision for rectal cancer in a national cohort of patients.

Colorectal Dis. 2005 Jan;7(1):51-7.

29-Peeters KC, Tollenaar RA, Marijnen CA, Klein Kranenbarg E, SteupWH, Wiggers T *et al.* Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. Br J Surg 2005; 92: 211–216.

30-Karanjia ND, Corder AP, Bearn P, Heald RJ. Leakage from stapled low anastomosis after total mesorectal excision for carcinoma of the rectum. Br J Surg 1994; 81: 1224–1226.

31- Kessler H, Hermanek P JR, Wiebelt H. Operative mortality in carcinoma of the rectum. Results of the German Multicentre Study. Int J Colorectal Dis 1993; 8: 158–166.

32-Lefebure B, Tuech JJ, Bridoux V, Costaglioli B, Scotte M, Teniere P *et al.* Evaluation of selective defunctioning stoma after low anterior resection for rectal cancer. Int J Colorectal Dis 2008; 23: 283–288.

33- Poon RT, Chu KW, Ho JW, Chan CW, Law WL, Wong J. Prospective evaluation of selectve defunctioning stoma for low anterior resection with total mesorectal excision. World J Surg 1999;23:463-7.

34-Dehni N, Schlegel RD, Cunningham C, Guiguet M, Tiret E, Parc R. Influence of a defunctioning stoma on leakage rates after low colorectal anastomosis and colonic J pouch–anal anastomosis. Br J Surg 1998; 85: 1114–1117.

35-Machado M, Hallböök O, Goldman S, Nyström PO, Järhult J, Sjödahl R. Defunctioning stoma in low anterior resection with colonic pouch for rectal cancer: a comparison

between two hospitals with a different policy. Dis Colon Rectum 2002; 45: 940–945.

36-Karanjia ND, Corder AP, Holdsworth PJ, Heald RJ. Risk of peritonitis and fatal septicaemia and the need to defunction the low anastomosis. Br J Surg 1991; 78: 196–198.

37-EnkerWE, Merchant N, Cohen AM, Lanouette NM, Swallow C, Guillem J *et al.* Safety and efficacy of low anterior resection for rectal cancer: 681 consecutive cases from a specialty service. Ann Surg 1999; 230: 544–552.

38-LawWI, Chu KW, Ho JW, Chan CW. Risk factors for anastomotic leakage after low anterior resection with total mesorectal excision. Am J Surg 2000; 179: 92–96.

39-Gastinger I, Marusch F, Steinert R, Wolff S, Koeckerling F, Lippert H, *et al.* Protective defunctioning stoma in low anterior resection for rectal carcinoma. Br J Surg. 2005;92:1137–42.

40-Marusch F, Koch A, Schmidt U, Geibetaler S, Dralle H, Saeger HD *et al.* Value of a protective stoma in low anterior resections for rectal cancer. Dis Colon Rectum 2002; 45: 1164–1171.

41- Wong NY, Eu KW. A Defunctioning Ileostomy Does Not Prevent Clinical Anastomotic Leak After a Low Anterior Resection: A Prospective, Comparative Study. Dis Colon Rectum

2005;48:2076-9.

42-Shukla PJ, Pandey D. Protective defunctioning stoma in low anterior resection for rectal carcinoma Br J Surg 2005; 92: 1565–1566.

43-Fielding LP, Stewart-Brown S, Hittinger R, Blesovsky L.Covering stoma for elective anterior resection of the rectum:an outmoded operation? Am J Surg 1984; 147: 524–530.

44 -Bokey EL, Chapuis PH, Fung C, HughesWJ, Koorey SG,Brewer D *et al.* Postoperative morbidity and mortality following resection of the colon and rectum for cancer. Dis Colon Rectum 1995; 38: 480–486.

45- Montedori A, Cirocchi R, Farinella E, Sciannameo F, Abraha I.Covering ileo- or colostomy in anterior resection for rectal carcinoma. Cochrane Database Syst Rev. 2010 May 12;(5)

46- Ulrich AB, Seiler C, Rahbari N, Weitz J, Büchler MW.

Diverting stoma after low anterior resection: more arguments in favor.

Dis Colon Rectum. 2009 Mar;52(3):412-8

47- Wen-long Gu, Sheng-wen Wu. Meta-analysis of defunctioning stoma in low anterior resection with total mesorectal excision for rectal cancer: evidence based on thirteen studies. World J Surg Oncol. 2015; 13: 9

48-Sheng-Wen Wu, Cong-Chao Ma, Yu Yang - Role of protective stoma in low anterior resection for rectal cancer: A meta-analysis .World J Gastroenterol. 2014 Dec 21; 20(47): 18031–18037

49-Gérard JP, André T, Bibeau F, Conroy T, Legoux JL, Portier G. «Cancer du rectum». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, 02-2016, [En ligne]http://www.tncd.org

50-Monson JR, Weiser MR, Buie WD, Chang GJ, Rafferty JF, Buie WD, Rafferty J; Standards Practice Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). Dis Colon Rectum.2013 May;56(5):535-50

51- F. Merad, J.M. Hay, A. Fingerhut, Y. Flamant, J.M. Molkhou, Y. Laborde, *et al.*, Omentoplasty in the prevention of anastomotic leakage after colonic or rectal resection: a prospective randomized study in 712 patients. French Associations for Surgical Research, Ann. Surg. 227 (2) (1998 Feb) 179e186.

52-Lanter B, Mason RA. Use of omental pedicle graft to protect low anterior colonic anastomosis. Dis Colon Rectum 1979:22:448-451.

53- Smith SRG, Swift I, Gompertz H, Baker WNW. Abdominoperineal and anterior resection of the rectum with retrocolic omentoplasty and no drainage. Br J Surg 1988;75:1012-1015.

54-Agnifili A, Schietroma M, Carloni A, Mattucci S, Caterino G, Lygidakis NJ, *et al.* The value of omentoplasty in protecting colorectal anastomosis from leakage. A prospective randomized study in 126 patients. Hepatogastroenterology.2004 ; 51(60):1694-1697.

55- A. Tocchi, G. Mazzoni, L. Lepre, G. Costa, G. Liotta, N. Agostini, *et al.*, Prospective evaluation of omentoplasty in preventing leakage of colorectal anastomosis, Dis. Colon Rectum 2000 43 (7) ; 951-955.

56- Hao XY1, Yang KH, Guo TK, Ma B, Tian JH, Li HL. Omentoplasty in the prevention of anastomotic leakage after colorectal resection: a meta-analysis. Int J Colorectal Dis. 2008 Dec;23(12):1159-65.

57- Wiggins T, Markar SR, Arya S, Hanna GB. Anastomotic reinforcement with omentoplasty following gastrointestinal anastomosis: A systematic review and meta-analysis. Surg Oncol. 2015 Sep;24(3):181-6

18. Localisations urinaires de l'endométriose. Résultats et modalités techniques de la prise en charge chirurgicale

RPC CNGOF HAS 2017

Résumé

L'atteinte endométriosique du tractus urinaire est rare et concerne environ 1 % des patientes endométriosiques (NP3). Elle peut conduire, d'une part, à une symptomatologie pelvienne douloureuse pour les atteintes vésicales, et, d'autre part, à une destruction rénale silencieuse pour les atteintes urétérales sténosantes (NP3). La faisabilité de la prise en charge chirurgicale cœlioscopique a été largement démontrée (NP3) et pourrait permettre de réduire la morbidité opératoire et la durée d'hospitalisation (NP4). La chirurgie radicale des atteintes vésicales par cystectomie partielle est efficace à long terme pour un faible taux de complications opératoires graves (NP3). Le traitement médical hormonal semble également efficace à court terme (NP4). La résection endoscopique transurétrale des lésions d'endométriose vésicale n'est pas recommandée (grade C) en raison du taux élevé de récidive postopératoire (NP4). Compte tenu du risque d'évolution vers la destruction rénale silencieuse, il est recommandé que les patientes présentant une atteinte urétérale endométriosique, notamment en présence de dilatation urétérale ou pyélocalicielle, puissent bénéficier d'une prise en charge diagnostique et thérapeutique multidisciplinaire afin de considérer simultanément la fonction rénale ainsi que les autres localisations endométriosiques potentiellement associées (grade C). Les données de la littérature ne permettent pas de formuler des recommandations sur les indications des différentes techniques : urétérolyse, résection urétérale avec anastomose urétéro-urétérale, et résection urétérale avec réimplantation urétérale, ni sur la place ou la durée d'utilisation des sondes vésicales et urétérales en péri-opératoire. La chirurgie des localisations endométriosiques vésicales et urétérales ne semble pas avoir d'impact sur la fertilité (NP4). Compte tenu du risque de sténose de l'anastomose urétéro-urétérale ou du site de réimplantation urétérovésicale et du risque d'atrophie rénale progressive pauci-symptomatique, une surveillance postopératoire par imagerie apparaît justifiée (Avis d'experts).

Abstract

Recherche documentaire

La recherche a été limitée aux publications en langue anglaise et française sur la base de données *Medline*. Elle a porté sur la période de 01/2005 à 12/2016, une veille a été réalisée jusqu'en juin 2017, avec les mots clés suivants :

- (Extensive Endometriosis[TI] OR infiltrating endometriosis[TI] OR deep endometriosis[TI] OR urinary tract endometriosis[TI] OR Bladder endometriosis[TIAB] OR Ureteral endometriosis[TIAB] OR ureteric endometriosis[TIAB] OR renal endometriosis[TIAB] OR (("Endometriosis"[Mesh] OR Endometriosis[Title] OR endometrioma*[Title] OR endometriosic[Title]) AND ("Urologic Diseases"[Mesh:NoExp] AND Bladder[TIAB] OR "Urinary Bladder"[Mesh] OR "Urinary Bladder Diseases"[Mesh] OR Ureteral Diseases[Mesh] OR Ureteral[TIAB] OR ureter[TIAB] OR ureters[TIAB] OR "Ureter"[Mesh] "Kidney"[Mesh] OR renal[TIAB] OR Kidney Diseases[Mesh]))) AND (Laparoscopy[Majr] OR "Laparotomy"[Majr] OR Robotic Surgical Procedures[Majr] OR laparoscopic[TI] OR Laparoscopy[TI] OR hysterectomy[TI] OR Laparotomy[TI] OR laparoconversion[TIAB] OR Da Vinci[TIAB] OR laparotomic[TI] OR

robot[TIAB] OR Robotic[TIAB] OR "Robotics"[Majr] OR surgical[TI] OR surgery[TI] OR "Urologic Surgical Procedures"[Majr] OR "Endometriosis/surgery"[Mesh]) AND

- (guide[TI] OR guidance*[TI] OR recommendation*[TI] OR guideline*[TI] OR statement*[TI] OR consensus[TI] OR position paper[TI] OR Guidelines as topic[MH] OR health planning guidelines[MH] OR Practice Guidelines as topic[MH] OR Consensus Development Conferences as topic[MH] OR Consensus Development Conferences, NIH as topic[MH] OR practice guideline[PT] OR guideline[PT] OR Consensus Development Conference[PT] OR Consensus Development Conference, NIH[PT] OR Government Publications[PT])
- “A”= (metaanalys*[TIAB] OR meta-analys*[TIAB] OR meta analysis[TIAB] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR systematic literature review*[TIAB] OR systematical review*[TIAB] OR systematical overview*[TIAB] OR systematic literature review*[TIAB] OR systematic literature search[TIAB] OR meta-analysis as topic[MH] OR meta-analysis[PT] OR cochrane database syst rev[TA])
- “B”= (random*[TIAB] OR random allocation[MH] OR double-blind method[MH] OR single-blind method[MH] OR randomized controlled trials as topic[MH] OR cross-over studies[MH] OR Controlled Clinical Trials as topic[MH] OR randomized controlled trial[PT] OR multicenter study[PT] OR Controlled Clinical Trial[PT])
- o “C”= Mots clés : (clinical trial*[TI] OR comparative stud*[TI] OR *versus*[TI] OR Clinical Trial[Publication Type:noexp] OR Comparative Study[PT])

• Ureteral endometriosis[TIAB] OR ureteric endometriosis[TIAB] OR (("Endometriosis"[Mesh] OR Endometriosis[Title] OR endometrioma*[Title] OR endometriosic[Title]) AND (Ureteral Diseases[Mesh] OR Ureteral[TIAB] OR ureter[TIAB] OR ureters[TIAB] OR "Ureter"[Mesh])) AND (Resection[TIAB] OR Ureteroneocystostomy[TIAB] OR ureterectomy[TIAB] OR Ureterolysis[TIAB] OR Ureter/surgery[mesh] OR ureterovesical[TIAB] OR bladder psoas hitch*[TIAB] OR "Urologic Surgical Procedures"[Majr]) AND

- “A”
- “B”
- “C”

• Ureteral endometriosis[TIAB] OR ureteric endometriosis[TIAB] OR (("Endometriosis"[Mesh] OR Endometriosis[Title] OR endometrioma*[Title] OR endometriosic[Title]) AND (Ureteral Diseases[Mesh] OR Ureteral[TIAB] OR ureter[TIAB] OR ureters[TIAB] OR "Ureter"[Mesh])) AND ("Stents"[Mesh] OR Stent[TIAB] OR double J[TIAB] OR "Hydronephrosis"[Mesh] OR "Hydronephrosis"[TIAB] OR "Hydroureteronephrosis"[TIAB]) AND

- “A”
- “B”
- “C”

• (Bladder endometriosis[TIAB] OR (("Endometriosis"[Mesh] OR Endometriosis[Title] OR endometrioma*[Title] OR endometriosic[Title]) AND (Bladder[TI] OR "Urinary Bladder"[Mesh] OR "Urinary Bladder Diseases"[Mesh]))) AND

- (Suture[TIAB] OR "Wound Closure Techniques"[Mesh])
- (Resection[TIAB] OR cystectomy[TIAB] OR "Cystectomy"[Mesh] OR Urinary Bladder/surgery[Mesh] OR "Urologic Surgical Procedures"[Majr])
- ("Urinary Catheters"[Mesh] OR catheter*[TIAB] OR "Fistula"[Mesh] OR fistula[TIAB])
- ("Stents"[Mesh] OR Stent[TIAB] OR double J[TIAB])

• ("Endometriosis"[Mesh] OR Endometriosis[TIAB] OR endometrioma*[Title] OR endometriosic[TI]) AND (Nephrectomy[Mesh] OR Nephrectomies[TIAB] OR Nephrectomy[TIAB])

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

Introduction

L'atteinte du tractus urinaire par l'endométriose concerne environ 1 % des patientes porteuses d'endométriose (1-4), mais cette proportion augmente pour se situer entre 7 et 53 % lorsque l'on ne considère que les patientes porteuses d'endométriose profonde infiltrante (5-7). L'étude FRIENDS rapporte que, parmi 1 135 patientes prises en charge chirurgicalement pendant l'année 2015 dans 56 services de chirurgie en France pour une endométriose profonde avec atteinte colorectale, 9,1 % présentaient une atteinte vésicale associée et 13,4 % avaient une sténose urétérale secondaire à une atteinte endométriosique (8). Parmi l'ensemble des patientes présentant une atteinte endométriosique urinaire, la répartition des atteintes vésicales, urétérales et rénales suit un ratio 40 :5 :1 (9).

L'endométriose vésicale est définie par la présence de glandes et de stroma endométriaux dans le muscle detrusor, la base vésicale et le dôme étant les sites les plus fréquemment atteints (10). L'endométriose peut infiltrer le péritoine, les ligaments utéro-sacrés, l'adventice urétérale et le tissu conjonctif environnant, entraînant une compression extrinsèque de la paroi urétérale en raison de la réaction inflammatoire et de la fibrose. L'endométriose urétérale intrinsèque, impliquant une invasion de la musculeuse de l'uretère, est moins fréquente et représente 20 % des atteintes urétérales (9). La prise en charge des lésions vésicales est guidée par la symptomatologie clinique, généralement douloureuse, des patientes, alors que l'enjeu de la prise en charge des lésions urétérales est de prévenir la destruction silencieuse du rein, en l'absence le plus souvent de manifestation douloureuse (9).

1. Quelle voie d'abord ?

Il n'y a pas d'essai comparant la voie d'abord laparotomique à la voie cœlioscopique dans la chirurgie de l'atteinte urinaire par l'endométriose. Cependant, la faisabilité de l'abord cœlioscopique a été largement démontrée puisque, parmi 436 patientes opérées de cystectomie partielle pour endométriose issues de 32 séries rétrospectives publiées entre 1994 et 2016, seules 44 interventions ont été réalisées par laparotomie (10) (NP3). De plus, une revue systématique de 700 patientes ayant bénéficié d'une chirurgie pour endométriose urétérale rapporte un taux de laparoconversion entre 1,4 et 1,5 % (11). La faisabilité de l'assistance robotique en cœlioscopie a été démontrée dans l'endométriose profonde par plusieurs séries rétrospectives concernant 423 patientes (12-16), mais ces essais n'incluaient pas uniquement des patientes avec atteinte endométriosique du tractus urinaire. La série rétrospective de Isac *et al.* a montré une augmentation de la durée opératoire et une diminution de la durée d'hospitalisation, de la consommation en morphiniques et des pertes sanguines lorsque la réimplantation urétérovésicale était réalisée par voie coelioscopique robot-assistée en comparaison à la voie laparotomique (17). Cependant, parmi 66 patientes incluses dans cette étude, seules quatre étaient porteuses d'endométriose. Une seule série rétrospective a comparé la cœlioscopie conventionnelle à l'assistance robotique pour l'atteinte vésicale endométriosique et ne retrouvait pas de différences en termes de complications, durée d'hospitalisation, taux de récidive et taux de grossesse (18) (NP3).

Plusieurs séries rétrospectives ont démontré la faisabilité de la cœlioscopie traditionnelle et robot-assistée dans la prise en charge de l'endométriose (NP3).

Il n'existe pas de données suffisantes permettant de recommander la voie robot-assistée plutôt que la cœlioscopie pour le traitement chirurgical de l'endométriose profonde avec atteinte urinaire (NP3).

La voie robot-assistée est une voie d'abord possible pour le traitement chirurgical de l'endométriose urinaire (GRADE C).

Pour les patientes ayant une endométriose urinaire, la voie d'abord cœlioscopique permet une réduction de la durée d'hospitalisation postopératoire, de la consommation de morphiniques et des pertes sanguines, sans modification du taux de complications postopératoires graves ni de la fertilité postopératoire par comparaison à la laparotomie (NP3).

La voie cœlioscopique est à choisir préférentiellement par rapport à la laparotomie pour la prise en charge chirurgicale des patientes ayant une endométriose urinaire (Accord d'experts).

2. Endométriose vésicale

a. Quelle prise en charge thérapeutique préférer en cas d'atteinte vésicale?

i. Prise en charge chirurgicale

Dans une revue systématique de la littérature, Maggiore *et al.* (10) ont rapporté, en 2016, les résultats de cystectomies partielles pour endométriose vésicale chez 450 patientes avec atteinte endométriosique vésicale issues de 34 séries rétrospectives (12,19-51). Avec un recul de suivi variant de 3 à 66 mois, une amélioration des symptômes était notée chez 95 % des 355 patientes interrogées, et seuls huit cas de récidive étaient décrits (NP3). Parmi ces 34 études, des complications graves nécessitant une réintervention chirurgicale étaient rapportées dans cinq d'entre elles et concernaient au total 8/356 patientes. Il faut noter que la définition de la récidive n'était pas consensuelle, et la quantification de la réduction des symptômes n'était pas systématiquement rapportée. Dans une série rétrospective récente de 31 patientes, Berling *et al.* rapportent une diminution des scores EVA moyens de 5,3 à 0,3 pour les cystalgies après

cystectomie partielle pour endométriose au terme de 42 mois de suivi (p < 0,0001). Le taux de complications de grade III selon Clavien-Dindo était de 6 %, sans complication de grade IV ou V (52). Les scores postopératoires USP (*Urinary Symptom Profile*) moyens pour la dysurie et l'hyperactivité vésicale étaient respectivement de 1,35/9 (norme fixée par les auteurs : < 3) et 2,48/21 (norme fixée par les auteurs : < 10).

La prise en charge chirurgicale des lésions d'endométriose vésicale par cystectomie partielle est efficace à long terme sur la diminution des symptômes douloureux et sur le risque de récidive, avec 95 % des patientes améliorées et un faible taux de complications graves (NP3).

La revue de Maggiore (10) rapporte la faisabilité d'une approche combinée associant une cystectomie partielle cœlioscopique sous contrôle simultané d'une cystoscopie. Cette double approche permettrait de limiter les symptômes liés à la réduction du volume vésical en épargnant la résection de muscle détrusor sain, tout en s'assurant du caractère complet de la résection endométriosique. Cette revue rapporte cinq cas isolés ainsi qu'une série rétrospective de 12 cas (46-51). Parmi les 15 patientes interrogées au terme d'un suivi de 3 à 12 mois, 14 décrivaient une amélioration des symptômes. Aucune donnée d'évaluation de la récidive n'était rapportée.

La voie combinée cystoscopique-cœlioscopique pourrait permettre de bien localiser les limites de l'endométriose vésicale, notamment en cas de lésion vésicale volumineuse ou proche des méats urétéraux (NP4).

ii. Impact de la chirurgie sur la fertilité

Concernant la fertilité, il se pose la question de l'influence positive de la chirurgie de l'endométriose vésicale chez les femmes infertiles au moment de l'intervention. Sur le plan physiopathologique, les lésions d'endométriose vésicale peuvent être associées à une adénomyose utérine (24), pouvant elle-même être liée à une infertilité (53). Cependant, les atteintes vésicales sont rarement isolées puisque associées dans 90 % des cas à une autre localisation d'endométriose infiltrante profonde (54). Deux séries rétrospectives ont étudié spécifiquement le taux de grossesse dans les suites d'une chirurgie pour endométriose vésicale (23,37). Les taux de grossesses postopératoires chez les patientes infertiles au moment de l'intervention allaient de 60 à 70,4 % et n'étaient pas différents selon le type de chirurgie réalisée, cystectomie partielle ou cystectomie extramuqueuse. Dans l'étude de Soriano, 54 % de ces grossesses avaient été obtenues par FIV, et cette proportion n'était pas significativement différente selon le geste chirurgical réalisé (23). La survenue de grossesses spontanées et après FIV a été rapportée dans d'autres séries de patientes opérées pour endométriose vésicale (29,55).

Les données actuelles issues de séries de patientes traitées chirurgicalement pour une endométriose vésicale ne permettent pas de conclure sur l'impact spécifique de la cystectomie partielle sur la fertilité (NP4).

iii. Prise en charge endoscopique transurétrale

En alternative à la cystectomie partielle, certains auteurs ont proposé une résection transurétrale des lésions vésicales d'endométriose (25,26,56,57). Parmi les 12 patientes rapportées par ces quatre études, six (50 %) ont présenté une récidive de l'endométriose vésicale après traitement par résection transurétrale de vessie. Anatomiquement, l'atteinte vésicale par l'endométriose est extrinsèque, comme en témoigne, dans 11 cas sur 12, l'absence d'atteinte muqueuse (58).

La résection d'un nodule d'endométriose vésicale par voie transurétrale est nécessairement incomplète puisqu'elle ne concerne que la partie interne de la lésion et expose ainsi à un taux élevé de récidive (NP4).

iv. Prise en charge médicale

D'autres auteurs ont rapporté les résultats de la prise en charge médicale en alternative à la chirurgie pour les patientes atteintes d'endométriose vésicale (59-67). Parmi 36 patientes ayant reçu un traitement hormonal (progestatif, œstroprogestatif ou agoniste LHRH), l'amélioration significative des symptômes était rapportée chez 25 patientes au terme d'un suivi de 6 à 18 mois (10). Une diminution significative de la taille des nodules était notée dans six études (60-62,65-67). Cependant, aucune étude ne rapportait de disparition des lésions vésicales sous traitement médical.

Les traitements médicaux hormonaux permettent une amélioration des symptômes et un arrêt du développement des lésions pendant la durée du traitement (NP4). Leur efficacité en remplacement ou en association avec la chirurgie vésicale n'a pas été étudiée (NP4).

La cystectomie partielle est un traitement efficace à long terme de l'endométriose vésicale (NP3). Le traitement hormonal semble également efficace à court terme (NP4).

Les données actuelles sont insuffisantes pour recommander d'effectuer systématiquement la cystectomie partielle sous contrôle d'une cystoscopie. Il n'est pas recommandé de traiter une lésion d'endométriose vésicale par résection transurétrale seule (Grade C).

b. Faut-il associer une résection myométriale externe à la cystectomie partielle ?

Une seule série rétrospective a évalué l'effet de la résection de myomètre en regard de la localisation vésicale en cas de cystectomie partielle pour endométriose vésicale (24). Cette série de 33 patientes montre un taux d'amélioration des symptômes de 93 % et un taux de récidive de 0 % lorsque la résection emporte 0,5 à 1 cm d'épaisseur du myomètre en regard de la lésion vésicale, contre 63 et 26 % en l'absence de résection myométriale.

Le bénéfice de la résection myométriale en regard du nodule vésical au cours d'une cystectomie partielle pour endométriose vésicale n'a été rapporté que par une seule équipe en 2005 (NP4).

Il n'y a pas d'argument suffisant pour recommander une résection systématique du myomètre superficiel adjacent à la lésion vésicale.

c. En cas de nodule endométrial vésical proche des méats urinaires, faut-il mettre des sondes JJ pré-opératoires, per-opératoires ?

Les équipes impliquées dans la prise en charge chirurgicale de l'endométriose vésicale par cystectomie partielle rapportent un risque de suture du bas uretère pelvien ainsi que d'urétérohydronéphrose par œdème urétéral postopératoire en cas de nodule vésical proche des méats urétéraux. Les publications décrivant la technique chirurgicale de cystectomie partielle pour endométriose vésicale suggèrent que la mise en place de sondes urétérales (JJ) en période pré-opératoire ou per-opératoire permettrait de réduire ce risque de complications postopératoires obstructives (10, 22, 29,68). Cependant, il n'existe à ce jour aucune donnée publiée permettant d'évaluer l'efficacité de cette stratégie.

Les données sont insuffisantes pour préciser la place de sondes JJ pré- ou per-opératoires pour limiter les risques de lésions du bas uretère ou d'hydronéphrose (NP4).

d. Quelle technique de suture vésicale après cystectomie partielle ?

Les techniques de suture vésicale, par surjet total ou extra-muqueux, en un ou deux plans ou par points séparés, n'ont jamais été comparées au regard du risque de fistule postopératoire après résection de nodule d'endométriose vésicale. Tous les auteurs utilisent du fil résorbable en raison

du risque de dépôt lithiasique sur fil non résorbable (69-71) et préconisent un test d'étanchéité per-opératoire (22).

Les données actuelles ne permettent pas de recommander préférentiellement une technique de suture vésicale après cystectomie partielle.

e. Quelle durée du sondage vésical après cystectomie partielle ? Faut-il réaliser une cystographie avant désondage ?

La durée nécessaire de sondage vésical après cystectomie partielle n'a jamais été évaluée spécifiquement dans l'endométriose. Cependant, la durée moyenne de sondage rapportée dans la littérature après cystectomie partielle pour endométriose varie entre 8 et 10 jours (10). Par ailleurs, la nécessité d'une cystographie systématique avant retrait de la sonde vésicale n'a jamais été évaluée dans cette indication. Cependant, compte tenu d'un risque de fistule postopératoire minime chez ces jeunes patientes sans comorbidité et en raison du risque de mise sous tension précoce de la suture vésicale, certains auteurs ne réalisent jamais de cystographie préalable au désondage vésical. L'ablation de la sonde vésicale sans cystographie préalable est actuellement proposée dans d'autres indications de cystectomie partielle telles que les néphrourétérocystectomies (72).

Après cystectomie partielle pour endométriose vésicale, la durée précise du sondage vésical, la nécessité d'une cystographie rétrograde avant ou la mesure du résidu post-mictionnel après ablation de la sonde vésicale n'ont jamais été évaluées.

Les données de la littérature ne permettent pas de formuler de recommandation concernant la durée de sondage vésical à demeure, la nécessité d'une cystographie rétrograde de contrôle avant l'ablation de la sonde à demeure ou l'évaluation du résidu post-mictionnel après son ablation.

3. Endométriose urétérale

a. Indications de la prise en charge chirurgicale

L'atteinte urétérale endométriosique peut conduire à une altération parfois définitive de la fonction rénale (73). Certains auteurs rapportent une perte néphronique de 25 à 50 % en présence d'une dilatation urétérale endométriosique (73). La prévalence exacte de cette complication à long terme n'est pas connue. Parmi les cas rapportés, les symptômes étaient généralement non spécifiques de type dyspareunies, dysménorrhées ou infections urinaires récidivantes (73), certaines patientes étant totalement asymptomatiques (74-78). De rares cas d'hypertension artérielle (79) ou d'insuffisance rénale aiguë (80,81) ont également été rapportés lors du diagnostic. Les auteurs rapportant des cas de destruction rénale fonctionnelle par endométriose urétérale recommandent une évaluation pré-opératoire de la fonction rénale (73,74,76,77) en cas d'urétérohydronéphrose, notamment par scintigraphie rénale (9,76). Les seuils bas de 10 et 14 % en scintigraphie rénale ont été proposés pour retenir l'indication de néphrectomie en cas d'urétérohydronéphrose par atteinte urétérale endométriosique, mais les données de la littérature sont peu nombreuses à ce sujet et d'autres éléments pourraient être pris en compte (douleurs, pyélonéphrite obstructive, coliques néphrétiques à répétition, HTA réno-vasculaire) (76,82). Il n'y a pas de données publiées au sujet du bénéfice à renouveler cette évaluation en postopératoire.

L'évolution des lésions endométriosiques urétérales peut se faire à long terme vers une sténose urétérale avec destruction rénale silencieuse pouvant requérir à terme une néphrectomie (NP4).

Les données de la littérature ne permettent pas de formuler des recommandations de bon niveau de preuve concernant le seuil précis d'activité rénale résiduelle justifiant une néphrectomie ou sur les modalités de surveillance postopératoire des patientes traitées pour une endométriose urétérale. Il est recommandé que les patientes présentant une atteinte urétérale endométriosique puissent bénéficier d'une prise en charge diagnostique et thérapeutique multidisciplinaire afin de considérer simultanément la fonction rénale ainsi que les autres localisations endométriosiques potentiellement associées (grade C).

b. Faut-il mettre des sondes JJ en pré-opératoire, per-opératoire ?

i. Pour limiter le risque de complication per-opératoire

Les auteurs décrivant la prise en charge chirurgicale d'endométriose urétérale rapportent des pratiques hétérogènes concernant le moment de mise en place de sondes urétérales (JJ). Certains plaident pour une mise en place pré-opératoire en raison d'un risque de plaie urétérale per-opératoire majoré en cas d'urétérohydronéphrose (68), alors que d'autres préfèrent placer les sondes urétérales en per-opératoire pour limiter les difficultés techniques de suture urétérale liées à une hyperplasie urothéliale réactionnelle (83-85).

ii. Pour la prise en charge thérapeutique symptomatique en cas d'urétérohydronéphrose

Compte tenu de la faible incidence des complications urinaires obstructives liées à l'endométriose, il n'existe pas de données publiées au sujet de l'attitude thérapeutique à adopter concernant la mise en place de sondes urétérales JJ en cas d'urétérohydronéphrose symptomatique d'étiologie endométriosique. Cependant, cette situation peut être rapprochée des urétérohydronéphroses d'origine lithiasique pour lesquelles un avis urologique en vue d'une dérivation des urines le plus souvent par sonde urétérale JJ est actuellement recommandé en cas de colique néphrétique aiguë fébrile, hyperalgique ou associée à une insuffisance rénale aiguë (86).

Les données de la littérature ne permettent pas de formuler des recommandations de bon niveau de preuve concernant la mise en place des sondes JJ ou urétérales avant la chirurgie des endométrioses urétérales.

c. Quelle technique chirurgicale préférer en cas d'atteinte urétérale ?

Il n'existe pas d'essai thérapeutique randomisé comparant les techniques conservatrices (urétérolyse) aux techniques radicales (résection anastomose, réimplantation urétérovésicale). La revue de Cavaco-Gomes *et al.* publiée en 2015 (11) a analysé, dans 18 études de cohortes, l'efficacité, le taux de récidive et de complications du traitement cœlioscopique de l'atteinte endométriosique de l'uretère. Trois études (32 patientes) (87-89) rapportaient les données de patientes traitées par chirurgie radicale exclusive, et 15 études (668 patientes) (5,21,29,31,38,77,90-98) incluaient des patientes traitées majoritairement par urétérolyse (86,7 % des patientes) ou techniques radicales (13,7 % des patientes). Le suivi postopératoire variait de 2 à 52 mois. Lorsque le recueil de cette variable était spécifiquement détaillé, l'amélioration des symptômes était rapportée pour 90,2 % (IC 95 % 80,6-99,8) des patientes dans le groupe urétérolyse majoritaire et 100 % (IC 95 % 81,7-99,3) dans le groupe techniques radicales. Le taux de réintervention chirurgicale pour persistance ou récidive des symptômes était de 3,9 % (IC 95 % 0,5-7,3) dans le groupe urétérolyse majoritaire et de 0 % dans le groupe techniques radicales (11). Le taux de complications postopératoires majeures (hémorragie majeure nécessitant une transfusion, plaie viscérale, fistule ou autre complication nécessitant une réintervention) était de

3,1 % (IC 95 % 1,1-5) dans le groupe urétérolyse majoritaire, contre 6,3 % (IC 95 % 0-21,4) en cas de chirurgie radicale exclusive.

L'interprétation des résultats de cette revue doit tenir compte du faible effectif dans le groupe techniques radicales et de la proportion de patientes (13,7 %) du groupe urétérolyse ayant finalement bénéficié de techniques chirurgicales radicales. Par ailleurs, aucun critère consensuel n'était proposé pour choisir *a priori* entre urétérolyse ou techniques radicales. Ainsi, il faut noter que 93,8 % (IC 95 % 59,4-100) des patientes avaient une dilatation urétéropyélocalicielle dans le groupe techniques radicales, contre 46 % (IC 95 % 21,3-70,7) dans le groupe urétérolyse majoritaire.

Dans la série de Berling *et al.*, 85 % des patientes ont bénéficié d'une chirurgie urétérale radicale sans complication de grade III à V et avec une diminution des scores EVA moyens de 3,6 à 0,9 pour les douleurs lombaires à 33 mois de suivi ($p < 0,0001$). Les scores postopératoires USP moyens pour la dysurie et l'hyperactivité vésicale étaient respectivement de 1,10/9 (norme fixée par les auteurs : < 3) et 2,15/21 (norme fixée par les auteurs : < 10) (52).

La série rétrospective de Gennaro *et al.* publiée en 2016 (99) a cherché à identifier, parmi 82 patientes opérées entre 2010 et 2015 d'une atteinte urétérale endométriosique de l'uretère, quels étaient les facteurs prédictifs d'une chirurgie considérée comme radicale (n = 15 patientes) par réimplantation ou urétérolyse avec pose de JJ ou *omental wrap*, *versus* une urétérolyse simple ou abstention chirurgicale (n = 67 patientes). Trois facteurs étaient significativement associés à la chirurgie dite radicale : l'existence d'une dilatation urétéropyélocalicielle à l'imagerie pré-opératoire (OR 76,7), la présence de douleurs lombaires (OR 7,88) ou de symptômes urinaires (OR 4,29).

Peu d'études ont rapporté les résultats à long terme de la prise en charge médicale d'atteintes urétérales de l'endométriose. Parmi trois patientes traitées par GnRH seul, un cas de récidive a été rapporté (57), et parmi cinq patientes traitées par mise en place de JJ et GnRH, le nombre médian de récidive par patiente était de trois (100).

La prise en charge chirurgicale des lésions d'endométriose urétérales par des techniques conservatrices (urétérolyse) ou radicales (résection urétérale avec anastomose termino-terminale ou résection urétérale et réimplantation vésicale) est efficace à long terme sur la diminution des symptômes douloureux et sur le risque de récidive avec un faible taux de complications graves (NP3). Des données suggèrent que la réalisation d'une technique radicale est plus souvent associée à la présence pré-opératoire d'une dilatation urétéropyélocalicielle, et à l'existence de douleurs lombaires ou de symptômes urinaires plus fréquents, par rapport à l'urétérolyse seule (NP4). Les très rares études publiées concernant l'efficacité du traitement médical des atteintes urétérales endométriosiques ne permettent pas d'évaluer son efficacité (NP4).

Compte tenu du risque sur la fonction rénale, de la diminution des symptômes, du faible taux de complications graves et de récidives, le traitement chirurgical de l'endométriose urétérale compliquée d'une urétérohydronéphrose est recommandé (Grade C). Les données de la littérature ne permettent pas de formuler des recommandations sur les indications des différentes techniques : urétérolyse, résection urétérale avec anastomose urétéro-urétérale, et résection urétérale avec réimplantation urétérale.

En cas d'endométriose urétérale compliquée d'une urétérohydronéphrose, une prise en charge par une équipe chirurgicale multidisciplinaire est recommandée, notamment pour définir au mieux le geste chirurgical, en fonction des autres localisations potentiellement associées d'endométriose et de l'atteinte de la fonction rénale.

d. Impact de la chirurgie urétérale sur la fertilité

Concernant la fertilité, il se pose la question de l'influence positive de la chirurgie de l'endométriose urétérale chez les femmes infertiles au moment de l'intervention. Une étude de cohorte rétrospective (66) a rapporté en 2016 la fertilité et le devenir des grossesses obtenues

après urétérolyse chez 61 patientes présentant une endométriose urétérale. Vingt-six grossesses ont été rapportées chez 20 de ces 36 patientes qui avaient un projet parental en postopératoire, parmi lesquelles neuf (45 %) patientes ont eu recours à la PMA. Parmi les patientes qui n'ont pas réussi à obtenir de grossesse en postopératoire, 37,5 % avaient également eu une kystectomie ovarienne, 25 % une salpingectomie et 18,7 % une annexectomie, ces proportions n'étant pas significativement différentes du groupe ayant réussi à obtenir une grossesse.

Les données publiées au sujet de patientes traitées par urétérolyse pour une endométriose urétérale ne permettent pas de conclure sur l'impact spécifique de la chirurgie des atteintes urétérales de l'endométriose sur la fertilité.

e. Après chirurgie urétérale, faut-il réaliser systématiquement un sondage vésical à demeure, un drainage urétéral (sonde JJ) et/ou péri-anastomotique ? Pour quelle durée ?

L'utilité et la durée nécessaire du sondage vésical à demeure, du drainage urétéral (sonde JJ) ou du drainage péri-anastomotique pour la réduction des complications postopératoires n'ont jamais été étudiées spécifiquement en cas de chirurgie pour atteinte urétérale endométriosique.

Concernant le sondage vésical à demeure, la durée moyenne de sondage rapportée dans la littérature après résection urétérale et réimplantation urétérovésicale pour endométriose varie entre 8 et 10 jours (11).

Concernant le drainage urétéral par sonde JJ, les seules données comparatives disponibles sont issues de séries de patients ayant bénéficié de transplantation rénale avec anastomose urétérovésicale ou urétéro-urétérale. Une revue de la *Cochrane Database* (101) rapporte ainsi une réduction du taux de fistules urétérales (OR 0,29 [95 % CI 0,12-0,74]) et du taux de complications obstructives (OR 0,24 [0,07-0,77]) chez les patients ayant bénéficié d'une pose systématique de sondes JJ après transplantation rénale, par comparaison avec l'absence de sonde JJ. Ces données de transplantation doivent cependant être interprétées avec plusieurs réserves : l'incongruence entre les calibres d'uretères du donneur et du receveur et la possibilité de vessie rétractile au terme de longues périodes de dialyse, ces éléments pouvant influencer la survenue de complications postopératoires. La revue de Cavaco-Gomes rapporte une grande variabilité inter-études concernant la mise en place de sondes JJ urétérales pré- ou per-opératoires en cas d'urétérolyse (4 à 100 %) alors qu'elle concernait 100 % des patientes opérées par technique radicale (11). Le délai avant retrait des sondes JJ habituellement rapporté dans les séries de patientes traitées chirurgicalement pour endométriose urétérale varie entre 4 et 8 semaines (11).

Enfin, concernant le drainage péri-anastomotique en cas de chirurgie urétérale radicale, seules quatre études mentionnent l'utilisation de drains aspiratifs, et une seule rapporte une durée habituelle de 4 jours (88,89,102)

Il n'y a pas de données permettant de comparer le bénéfice ou la durée optimale de drainage vésical à demeure, urétéral (sondes JJ) ou péri-anastomotique dans la chirurgie pour endométriose urétérale. La mise en place systématique de drains urétéraux (sondes JJ) permet, en période post-transplantation rénale, de diminuer significativement le taux de fistules et de complications obstructives (NP2).

Les données de la littérature ne permettent pas de formuler des recommandations de bon niveau de preuve concernant la durée du maintien de la sonde vésicale à demeure et des sondes urétérales JJ ou sur la nécessité de mettre en place un drain péri-anastomotique après une chirurgie pour endométriose urétérale.

f. Surveillance après chirurgie urétérale radicale

Par analogie avec la transplantation rénale, les réimplantations urétéro-vésicales et les anastomoses urétéro-urétérales s'accompagnent d'un risque de sténose postopératoire par

ischémie du bas uretère et de récidive de l'urétérohydronéphrose, voire de la destruction rénale silencieuse (103). Le dépistage de ces complications post-transplantation rénale est actuellement basé sur une surveillance radiologique par échographie, uroscanner, ou scintigraphie rénale (104). Cependant, il n'y a pas de données publiées au sujet du risque de sténose tardive et des modalités de surveillance radiologiques postopératoires dans le cadre de l'endométriose urétérale.

Proposition de recommandation

Compte tenu du risque de sténose de l'anastomose urétéro-urétérale ou du site de réimplantation urétéro-vésicale et du risque d'atrophie rénale progressive *pauci* symptomatique, une surveillance postopératoire par imagerie apparaît justifiée (Accord d'experts).

Références

1. Kołodziej A, Krajewski W, Dołowy Ł, Hirnle L. Urinary Tract Endometriosis. Urol J. 2015 Sep 4;12(4):2213–7.

2. Maccagnano C, Pellucchi F, Rocchini L, Ghezzi M, Scattoni V, Montorsi F, *et al.* Ureteral Endometriosis: Proposal for a Diagnostic and Therapeutic Algorithm with a Review of the Literature. Urol Int. 2013;91(1):1–9.

3. Sophie A. Quand la grossesse est tumeur [Internet]. La presse, editor. 2014 [cited 2014 May 27]. pp. 1–12. Available from: http://plus.lapresse.ca/screens/48a2-e5c4-52ec1498-a0b6-0bf1ac1c606a%7CCq~usyGs3feB

4. Berlanda N, Vercellini P, Carmignani L, Aimi G, Amicarelli F, Fedele L. Ureteral and vesical endometriosis. Two different clinical entities sharing the same pathogenesis. Obstet Gynecol Surv. 2009 Dec;64(12):830–42.

5. Gabriel B, Nassif J, Trompoukis P, Barata S, Wattiez A. Prevalence and Management of Urinary Tract Endometriosis: A Clinical Case Series. URL. Elsevier Inc; 2011 Dec 1;78(6):1269–74.

6. Knabben L, Imboden S, Fellmann B, Nirgianakis K, Kuhn A, Mueller MD. Urinary tract endometriosis in patients with deep infiltrating endometriosis: prevalence, symptoms, management, and proposal for a new clinical classification. Fertility and Sterility. 2015 Jan;103(1):147–52.

7. Chapron C, Fauconnier A, Vieira M, Barakat H, Dousset B, Pansini V, *et al.* Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification. Hum Reprod. 2003 Jan 1;18(1):157–61.

8. Roman H, French coloRectal Infiltrating ENDometriosis Study group FG. A national snapshot of the surgical management of deep infiltrating endometriosis of the rectum and colon in France in 2015: A multicenter series of 1135 cases. Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction. Elsevier Masson SAS; 2017 Feb 9;:1–7.

9. Nezhat C, Falik R, McKinney S, King LP. Pathophysiology and management of urinary tract endometriosis. Nat Rev Urol. 2017 Jun;14(6):359–72.

10. Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S, Candiani M, Somigliana E, Viganò P, Vercellini P. Bladder Endometriosis: A Systematic Review of Pathogenesis, Diagnosis, Treatment, Impact on Fertility, and Risk of Malignant Transformation. European Urology. 2017 May;71(5):790–807.

11. Cavaco-Gomes J, Martinho M, Gilabert-Aguilar J, Gilabert-Estélles J. Laparoscopic management of ureteral endometriosis: A systematic review. European Journal of Obstetrics and Gynecology. Elsevier Ireland Ltd; 2016 Dec 13;210:94–101.

12. Collinet P, Leguevaque P, Neme RM, Cela V, Barton-Smith P, Hébert T, *et al.* Robot-assisted laparoscopy for deep infiltrating endometriosis: international multicentric retrospective study. Surg Endosc. 2014 Mar 8;28(8):2474–9.

13. Nezhat FR, Sirota I. Perioperative outcomes of robotic assisted laparoscopic surgery *versus* conventional laparoscopy surgery for advanced-stage endometriosis. JSLS. 2014 Oct;18(4).

14. Nezhat CR, Stevens A, Balassiano E, Soliemannjad R. Robotic-assisted laparoscopy *vs* conventional laparoscopy for the treatment of advanced stage endometriosis. Journal of Minimally Invasive Gynecology. 2015 Jan;22(1):40–4.

15. Brudie LA, Gaia G, Ahmad S, Finkler NJ, Bigsby GE, Ghurani GB, *et al.* Peri-operative outcomes of patients with stage IV endometriosis undergoing robotic-assisted laparoscopic surgery. J Robotic Surg. 2011;6(4):317–22.

16. Frick AC, Barakat EE, Stein RJ, Mora M, Falcone T. Robotic-Assisted Laparoscopic Management of Ureteral Endometriosis. JSLS. 2011;15(3):396–9.

17. Isac W, Kaouk J, Altunrende F, Rizkala E, Autorino R, Hillyer SP, *et al.* Robot-Assisted Ureteroneocystostomy: Technique and Comparative Outcomes. J Endourol. 2013 Mar;27(3):318–23.

18. le Carpentier M, Merlot B, Bot Robin V, Rubod C, Collinet P. [Partial cystectomy for bladder endometriosis: Robotic assisted laparoscopy *versus* standard laparoscopy]. Gynecol Obstet Fertil. 2016 Jun;44(6):315–21.

19. Nezhat C, Nezhat F, Admon D, Seidman D, Nezhat C. Laparoscopic Management of Genitourinary Endometriosis. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 1994 Aug;1(4, Part 2):S25.

20. Chapron C, Dubuisson JB. Laparoscopic management of bladder endometriosis. Acta Obstet Gynecol Scand. 1999 Nov;78(10):887–90.

21. Seracchioli R, Mabrouk M, Montanari G, Manuzzi L, Concetti S, Venturoli S. Conservative laparoscopic management of urinary tract endometriosis (UTE): surgical outcome and long-term follow-up. Fertility and Sterility. 2010 Aug;94(3):856–61.

22. Chapron C, Bourret A, Chopin N, Dousset B, Leconte M, Amsellem-Ouazana D, *et al.* Surgery for bladder endometriosis: long-term results and concomitant management of associated posterior deep lesions. Hum Reprod. 2010 Mar 16;25(4):884–9.

23. Soriano D, Bouaziz J, Elizur S, Zolti M, Orvieto R, Seidman D, *et al.* Reproductive Outcome Is Favorable After Laparoscopic Resection of Bladder Endometriosis. Journal of Minimally Invasive Gynecology. Elsevier; 2016 Jul;23(5):781–6.

24. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Bergamini V, Berlanda N, Carmignani L. Long-term follow-up after conservative surgery for bladder endometriosis. Fertility and Sterility. 2005 Jun;83(6):1729–33.

25. Antonelli A, Simeone C, Zani D, Sacconi T, Minini G, Canossi E, *et al.* Clinical Aspects and Surgical Treatment of Urinary Tract Endometriosis: Our Experience with 31 Cases. European Urology. 2006 Jun;49(6):1093–8.

26. Pérez MPU, Bazán AA, Dorrego JMA, Hernández A, de Francisco MG, Hernández MM, *et al.* Urinary Tract Endometriosis: Clinical, Diagnostic, and Therapeutic Aspects. URL. Elsevier Inc. Elsevier Inc; 2009 Jan 1;73(1):47–51.

27. Chopin N, Vieira M, Borghese B, Foulot H, Dousset B, Coste J, *et al.* Operative management of deeply infiltrating endometriosis: results on pelvic pain symptoms according to a surgical classification. The Journal of Minimally Invasive Gynecology. 2005 Mar;12(2):106–12.

28. Fleisch MC, Xafis D, De Bruyne F, Hucke J, Bender HG, Dall P. Radical resection of invasive endometriosis with bowel or bladder involvement--long-term results. European Journal of Obstetrics and Gynecology. 2005 Dec 1;123(2):224–9.

29. Rozsnyai F, Roman H, Resch B, Dugardin F, Berrocal J, Descargues G, *et al.* Outcomes of surgical management of deep infiltrating endometriosis of the ureter and urinary bladder. JSLS. 2011 Oct;15(4):439–47.

30. Kjer JJ, Kristensen J, Hartwell D, Jensen MA. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. European Journal of Obstetrics and Gynecology. Elsevier Ireland Ltd; 2014 May 1;176:31–3.

31. Nezhat C, Nezhat F, Nezhat CH, Nasserbakht F, Rosati M, Seidman DS. Urinary tract endometriosis treated by laparoscopy*. Fertility and Sterility. Elsevier Masson SAS; 1996 Dec 1;66(6):920–4.

32. Nezhat CH, Malik S, Osias J, Nezhat F, Nezhat C. Laparoscopic management of 15 patients with infiltrating endometriosis of the bladder and a case of primary intravesical endometrioid adenosarcoma. Fertility and Sterility. 2002 Oct;78(4):872–5.

33. Seracchioli R, Mannini D, Colombo FM, Vianello F, Reggiani A, Venturoli S. Cystoscopy-assisted laparoscopic resection of extramucosal bladder endometriosis. J Endourol. Mary Ann Liebert, Inc; 2002 Nov;16(9):663–6.

34. Salvatores M, Landi S, Ceccaroni M, Fiaccavento A, Zaccoletti R, Barbieri F, *et al.* The laparoscopic treatment of bladder endometriosis. A retrospective analysis of 21 cases. Minerva Ginecol. 2007 Feb;59(1):19–25.

35. Granese R, Candiani M, Perino A, Venezia R, Cucinella G. Bladder endometriosis: laparoscopic treatment and follow-up. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2008 Sep;140(1):114–7.

36. Walid MS, Heaton RL. Laparoscopic partial cystectomy for bladder endometriosis. Arch Gynecol Obstet. 2009 Jul;280(1):131–5.

37. Kovoor E, Nassif J, Miranda-Mendoza I, Wattiez A. Endometriosis of bladder: outcomes after laparoscopic surgery. The Journal of Minimally Invasive Gynecology. 2010 Sep;17(5):600–4.

38. Lusuardi L, Hager M, Sieberer M, Schätz T, Kloss B, Hruby S, *et al.* Laparoscopic treatment of intrinsic endometriosis of the urinary tract and proposal of a treatment scheme for ureteral endometriosis. Urology. 2012 Nov;80(5):1033–8.

39. Prager M, Wilson T, Krüger K, Ebert AD. Laparoscopic extramucosal partial bladder resection in a patient with symptomatic deep-infiltrating endometriosis of the bladder. Journal of Minimally Invasive Gynecology. 2012 Jan;19(1):113–7.

40. Nezhat C, Main J, Paka C, Soliemannjad R, Parsa MA. Advanced gynecologic laparoscopy in a fast-track ambulatory surgery center. JSLS. Society of Laparoendoscopic Surgeons; 2014 Jul;18(3):e2014.00291.

41. Chammas MF, Kim FJ, Barbarino A, Hubert N, Feuillu B, Coissard A, *et al.* Asymptomatic rectal and bladder endometriosis: a case for robotic-assisted surgery. Can J Urol. 2008 Jun;15(3):4097–100.

42. Liu C, Perisic D, Peresic D, Samadi D, Nezhat F. Robotic-assisted laparoscopic partial bladder resection for the treatment of infiltrating endometriosis. The Journal of Minimally Invasive Gynecology. 2008 Nov;15(6):745–8.

43. Nezhat C, Hajhosseini B, King LP. Robotic-Assisted Laparoscopic Treatment of Bowel, Bladder, and Ureteral Endometriosis. JSLS. 2011;15(3):387–92.

44. Siesto G, Ieda N, Rosati R, Vitobello D. Robotic surgery for deep endometriosis: a paradigm shift. Int J Med Robot. 2014 Jun;10(2):140–6.

45. Abo C, Roman H, Bridoux V, Huet E, Tuech JJ, Resch B, *et al.* Management of deep infiltrating endometriosis by laparoscopic route with robotic assistance: 3-year experience. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. Elsevier Masson SAS; 2016 Mar 11;:1–10.

46. Sener A, Chew BH, Duvdevani M, Brock GB, Vilos GA, Pautler SE. Combined transurethral and laparoscopic partial cystectomy and robot-assisted bladder repair for the treatment of bladder endometrioma. The Journal of Minimally Invasive Gynecology. Elsevier; 2006 May;13(3):245–8.

47. Pang S-T, Chao A, Wang C-J, Lin G, Lee C-L. Transurethral partial cystectomy and laparoscopic reconstruction for the management of bladder endometriosis. Fertility and Sterility. Elsevier; 2008 Nov;90(5):2014.e1–3.

48. Xiromeritis P, Saropoulos L, Prapas Y. Laparoscopic partial cystectomy after cystoscopical delimitation of the bladder's endometriotic nodule. Hippokratia. Hippokratio General Hospital of Thessaloniki; 2011 Oct;15(4):377.

49. Litta P, Saccardi C, D'Agostino G, Florio P, De Zorzi L, Bianco MD. Combined transurethral approach with Versapoint(®) and laparoscopic treatment in the management of bladder endometriosis: technique and 12 months follow-up. Surg Endosc. Springer-Verlag; 2012 Sep;26(9):2446–50.

50. Cheng C, Healey M, Clarke A. A surgical case involving bladder endometriosis. Int Urogynecol J. Springer London; 2013 Jul;24(7):1083–4.

51. Roman H, Arambage K, Pasquier G, Resch B, Huet E. Combined cystoscopic and laparoscopic approach in deep endometriosis of the bladder. Journal of Minimally Invasive Gynecology. Elsevier; 2014 Nov;21(6):978–9.

52. Berling T, Bolze PA, Berthiller J, Dubernard G, Lamblin G, Paparel P, *et al.* [Morbidity and functional long-term follow-up of patients with surgical treatment of urinary tract endometriosis]. Gynecol Obstet Fertil Senol. 2017 May 25;45(6):327–34.

53. Kunz G, Beil D, Huppert P, Noe M, Kissler S, Leyendecker G. Adenomyosis in endometriosis--prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. Hum Reprod. 2005 Aug;20(8):2309–16.

54. Somigliana E, Vercellini P, Gattei U, Chopin N, Chiodo I, Chapron C. Bladder endometriosis: getting closer and closer to the unifying metastatic hypothesis. Fertility and Sterility. 2007 Jun;87(6):1287–90.

55. Le Tohic A, Chis C, Yazbeck C, Koskas M, Madelenat P, Panel P. Endométriose vésicale : diagnostic et traitement. À propos d'une série de 24 patientes. Gynecol Obstet Fertil. 2009 Mar;37(3):216–21.

56. Fuentes Pastor J, Ballestero Diego R, Correas Gómez MÁ, Torres Díez E, Fernández Flórez A, Ballesteros Olmos G, *et al.* Bladder endometriosis and endocervicosis: presentation of 2 cases with endoscopic management and review of literature. Case Rep Urol. Hindawi Publishing Corporation; 2014;2014(4):296908–4.

57. Kumar S, Tiwari P, Sharma P, Goel A, Singh J, Vijay M, *et al.* Urinary tract endometriosis: Review of 19 cases. Urol Ann. 2012;4(1):6–8.

58. Donnez J, Spada F, Squifflet J, Nisolle M. Bladder endometriosis must be considered as bladder adenomyosis. Fertility and Sterility. 2000 Dec;74(6):1175–81.

59. Westney OL, Amundsen CL, McGuire EJ. Bladder endometriosis: conservative management. The Journal of Urology. 2000;163(6):1814–7.

60. Fedele L, Bianchi S, Montefusco S, Frontino G, Carmignani L. A gonadotropin-releasing hormone agonist *versus* a continuous oral contraceptive pill in the treatment of bladder endometriosis. Fertility and Sterility. 2008 Jul;90(1):183–4.

61. Takagi H, Matsunami K, Ichigo S, Imai A. Novel [corrected] medical management of primary bladder endometriosis with dienogest: a case report. Clin Exp Obstet Gynecol. 2011;38(2):184–5.

62. Agarwal S, Fraser MA, Chen I, Singh SS. Dienogest for the treatment of deep endometriosis: case report and literature review. J Obstet Gynaecol Res. 2015 Feb;41(2):309–13.

63. Mousa NA, Bedaiwy MA, Casper RF. Aromatase inhibitors in the treatment of severe endometriosis. Obstetrics & Gynecology. 2007 Jun;109(6):1421–3.

64. Ferrero S, Biscaldi E, Luigi Venturini P, Remorgida V. Aromatase inhibitors in the treatment of bladder endometriosis. Gynecol Endocrinol. 2011 May;27(5):337–40.

65. Harada M, Osuga Y, Izumi G, Takamura M, Takemura Y, Hirata T, *et al.* Dienogest, a new conservative strategy for extragenital endometriosis: a pilot study. Gynecol Endocrinol. 2011 Sep;27(9):717–20.

66. Angioni S, Nappi L, Pontis A, Sedda F, Luisi S, Mais V, *et al.* Dienogest. A possible conservative approach in bladder endometriosis. Results of a pilot study. Gynecol Endocrinol. 2015 Feb 23;31(5):406–8.

67. Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S, Salvatore S. Urinary incontinence and bladder endometriosis: conservative management. Int Urogynecol J. Springer London; 2015 Jan;26(1):159–62.

68. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Donnez J. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment. Fertility and Sterility. 2012 Sep;98(3):564–71.

69. Akin Y, Basara I. Urolithiasis on non-absorbable suture material: a rare case of bladder stone on polypropylene suture material. Singapore Med J. 2011 Nov;52(11):851–2.

70. Sarmah PB, Kelly BD, Devarajan R. Ureteric Suture Urolithiasis Following Open Emergency Ureteric Repair. Curr Urol. 2016 Feb 10;9(1):44–6.

71. Cursio R, Choquenet C. Iatrogenic bladder stone formation on absorbable suture 3-years after radical prostatectomy. Minerva Urol Nefrol. 2002 Jun;54(2):127–8.

72. Chen H-W, Chen Y-C, Huang C-N, Wu W-J, Huang C-H, Chou Y-H, *et al.* Is a cystogram necessary after bladder cuff excision? Urological Science. Elsevier Taiwan LLC; 2016 Dec 16;:1–4.

73. Ponticelli C, Graziani G, Montanari E. Ureteral Endometriosis: A Rare and Underdiagnosed Cause of Kidney Dysfunction. Nephron Clin Pract. 2010;114(2):c89–c94.

74. Bretón SA, Carrasco AL, Gutiérrez AH, González RR, de Santiago García J. Complete loss of unilateral renal function secondary to endometriosis: a report of three cases. European Journal of Obstetrics and Gynecology. Elsevier Ireland Ltd; 2013 Nov 1;171(1):132–7.

75. Nezhat C, Paka C, Gomaa M, Schipper E. Silent Loss of Kidney Seconary to Ureteral Endometriosis. JSLS. 2012;16(3):451–5.

76. Jadoul P, Feyaerts A, Squifflet J, Donnez J. Combined laparoscopic and vaginal approach for nephrectomy, ureterectomy, and removal of a large rectovaginal endometriotic nodule causing loss of renal function. Journal of Minimally Invasive Gynecology. 2007 Mar;14(2):256–9.

77. Donnez J, Nisolle M, Squifflet J. Ureteral endometriosis: a complication of rectovaginal endometriotic (adenomyotic) nodules. Fertility and Sterility. 2002 Jan;77(1):32–7.

78. Seracchioli R, Mabrouk M, Manuzzi L, Guerrini M, Villa G, Montanari G, *et al.* Importance of retroperitoneal ureteric evaluation in cases of deep infiltrating endometriosis. The Journal of Minimally Invasive Gynecology. Elsevier; 2008 Jul;15(4):435–9.

79. Aldington S, Gujral S, Sibley GNA. Reversible hypertension in a young female: ureteric obstruction due to endometriosis. Int J Clin Pract. 2002 Sep;56(7):552–3.

80. Gagnon RF, Arsenault D, Pichette V, Tanguay S. Acute renal failure in a young woman with endometriosis. Nephrol Dial Transplant. 2001 Jul;16(7):1499–502.

81. Akçay A, Altun B, Usalan C, Ulusoy S, Erdem Y, Yasavul U, *et al.* Cyclical acute renal failure due to bilateral ureteral endometriosis. Clin Nephrol. 1999 Sep;52(3):179–82.

82. Shokeir AA, Provoost AP, Nijman RJ. Recoverability of renal function after relief of chronic partial upper urinary tract obstruction. BJU Int. 1999 Jan;83(1):11–7.

83. Al-Aown A, Kyriazis I, Kallidonis P, Kraniotis P, Rigopoulos C, Karnabatidis D, *et al.* Ureteral stents: new ideas, new designs. Ther Adv Urol. 2010 Apr;2(2):85–92.

84. Lange D, Bidnur S, Hoag N, Chew BH. Ureteral stent-associated complications--where we are and where we are going. Nature Publishing Group. 2015 Jan;12(1):17–25.

85. Levine RS, Pollack HM. Transient ureteral obstruction after ureteral stenting. American Journal of Roentgenology. 1982;138(2):323–7.

86. Khebir El M, Fougeras O, Le Gall C, Santin A, Perrier C, Sureau C, *et al.* Actualisation 2008 de la 8e Conférence de consensus de la Société francophone d'urgences médicales de 1999. Prise en charge des coliques néphrétiques de l'adulte dans les services d'accueil et d'urgences. Progrès en Urologie. 2009 Jul;19(7):462–73.

87. Nezhat CH, Malik S, Nezhat F, Nezhat C. Laparoscopic ureteroneocystostomy and vesicopsoas hitch for infiltrative endometriosis. JSLS. Society of Laparoendoscopic Surgeons; 2004 Jan;8(1):3–7.

88. Azioni G, Bracale U, Scala A, Capobianco F, Barone M, Rosati M, *et al.* Laparoscopic ureteroneocystostomy and vesicopsoas hitch for infiltrative ureteral endometriosis. Minim Invasive Ther Allied Technol. 2010 Oct;19(5):292–7.

89. Stepniewska A, Grosso G, Molon A, Caleffi G, Perin E, Scioscia M, *et al.* Ureteral endometriosis: clinical and radiological follow-up after laparoscopic ureterocystoneostomy. Human Reproduction. 2011 Jan;26(1):112–6.

90. Ghezzi F, Cromi A, Bergamini V, Serati M, Sacco A, Mueller MD. Outcome of laparoscopic ureterolysis for ureteral endometriosis. Fertility and Sterility. 2006 Aug;86(2):418–22.

91. Frenna V, Santos L, Ohana E, Bailey C, Wattiez A. Laparoscopic management of ureteral endometriosis: Our experience. Journal of Minimally Invasive Gynecology. 2007 Mar;14(2):169–71.

92. Bosev D, Nicoll LM, Bhagan L, Lemyre M, Payne CK, Gill H, *et al.* Laparoscopic management of ureteral endometriosis: the Stanford University hospital experience with 96 consecutive cases. The Journal of Urology. 2009 Dec;182(6):2748–52.

93. Camanni M, Bonino L, Delpiano E, Berchialla P, Migliaretti G, Revelli A, *et al.* Laparoscopic conservative management of ureteral endometriosis: a survey of eighty patients submitted to ureterolysis. Reproductive Biology and Endocrinology. 2009;7(1):109–7.

94. D LMM, D MLGM, D RCM, D PMM, D SLM, D LMM. Laparoscopic management of ureteral endometriosis in case of moderate-severe hydroureteronephrosis. Fertility and Sterility. Elsevier Ltd; 2010 Jan 1;93(1):46–51.

95. Soriano D, Schonman R, Nadu A, Lebovitz O, Schiff E, Seidman DS, *et al.* Multidisciplinary team approach to management of severe endometriosis affecting the ureter: long-term outcome data and treatment algorithm. Journal of Minimally Invasive Gynecology. 2011 Jul;18(4):483–8.

96. Miranda-Mendoza I, Kovoor E, Nassif J, Ferreira H, Wattiez A. Laparoscopic surgery for severe ureteric endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012 Dec;165(2):275–9.

97. Uccella S, Cromi A, Casarin J, Bogani G, Pinelli C, Serati M, *et al.* Laparoscopy for ureteral endometriosis: surgical details, long-term follow-up, and fertility outcomes. Fertility and Sterility. 2014 Jul;102(1):160–2.

98. Seracchioli R, Raimondo D, Di Donato N, Leonardi D, Spagnolo E, Paradisi R, *et al.* Histological evaluation of ureteral involvement in women with deep infiltrating endometriosis: analysis of a large series. Human Reproduction. 2015 Apr;30(4):833–9.

99. Gennaro KH, Gordetsky J, Rais-Bahrami S, Selph JP. Ureteral Endometriosis: Preoperative Risk Factors Predicting Extensive Urologic Surgical Intervention. Urology. 2016 Aug 16.

100. Tisserand B, Pirès C, Ouaki F, Orget J, Leremboure H, Briffaux R, *et al.* Prise en charge chirurgicale de l'endométriose de l'appareil urinaire : à propos de 12 cas. Progrès en Urologie. 2009 Dec;19(11):850–7.

101. Wilson CH, Rix DA, Manas DM. Routine intraoperative ureteric stenting for kidney transplant recipients. Wilson CH, editor. Cochrane Database Syst Rev. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013 Jun 17;27(6):CD004925.

102. Nezhat CH, Malik S, Nezhat F, Nezhat C. Laparoscopic ureteroneocystostomy and vesicopsoas hitch for infiltrative endometriosis. JSLS. 2004 Jan;8(1):3–7.

103. Duty BD, Barry JM. Diagnosis and management of ureteral complications following renal transplantation. Elsevier Ltd; 2017 Mar 22;:1–6.

104. Kumar S, Ameli-Renani S, Hakim A, Jeon JH, Shrivastava S, Patel U. Ureteral obstruction following renal transplantation: causes, diagnosis and management. BJR. 2014 Dec;87(1044):20140169–6.

19. Prévention des séquelles fonctionnelles urinaires et digestives, « *nerve sparing* » : résultats et modalités techniques

RPC CNGOF HAS 2017

Plan

Introduction et définition

Méthodologie

Anatomie du système nerveux autonome pelvien

Sites lésionnels potentiels

Technique chirurgicale

Voie d'abord

Est-ce faisable ?

Existe-t-il une technique reproductible ?

Résultats

Données péri-opératoires

Est-ce efficace pour les patientes ?

Conclusions et recommandations

Key words : *nerve sparing, endometriosis, pelvic nerves*

Mots clés : préservation nerveuse, endométriose, nerfs pelviens

Définitions et introduction

Le « *nerve sparing* » est défini comme la préservation chirurgicale du système nerveux autonome pelvien, en particulier lors des procédures d'exérèse radicale. Ce concept fut pensé il y a plusieurs dizaines d'années par des auteurs japonais (Okabayashi) pour la chirurgie du cancer du col et l'hystérectomie élargie. Son objectif était de réduire la morbidité mictionnelle classiquement observée à l'époque au décours de cette chirurgie en rapport avec de potentielles lésions de l'innervation autonome. Il a été introduit en occident à la fin des années 1990 suite aux premières publications internationales faites par les élèves (1,2) des premiers auteurs qui ne parlaient ni n'écrivaient l'anglais.

Les techniques chirurgicales de « *nerve sparing* » lors de la réalisation de l'hystérectomie élargie ont, depuis, sensiblement évolué, notamment avec l'apport de la laparoscopie (3) et sont aujourd'hui relativement bien codifiées (4,5) aussi bien par laparotomie que par laparoscopie. Les avantages postopératoires pour les patientes semblent également se démontrer vis-à-vis des fonctions mictionnelles, digestives voire sexuelles à travers des études de fort niveau de preuve (NP1) (6-8).

Plus récemment, l'idée de cette préservation nerveuse a été proposée pour la chirurgie de l'endométriose profonde (9-11). Toutefois, il faut d'emblée souligner les conditions de dissection différentes dans cette pathologie. En effet, dans la chirurgie du cancer, il n'y a pas d'atteinte des espaces rétropéritonéaux renfermant cette innervation, et le chirurgien est donc confronté à une anatomie « normale ». À l'inverse, dans l'endométriose profonde, il existe des phénomènes de rétraction sous-péritonéale qui modifient de façon importante cette anatomie, avec la possibilité de rapports anatomiques extrêmement intimes entre les lésions à traiter et les nerfs. Aussi les techniques de préservation en oncologie n'apparaissent-elles pas transposables de prime abord dans l'endométriose.

L'objectif ici est donc de répondre à plusieurs questions qui peuvent être posées au sujet du « *nerve sparing* » et de la chirurgie de l'endométriose profonde : est-ce faisable ? existe-t-il une technique standardisée ? existe-t-il un intérêt fonctionnel pour les patientes ?

Recherche documentaire

Au-delà des articles ou ouvrages *princeps* concernant l'anatomie des nerfs pelviens ou du *nerve sparing* en oncologie gynécologique, une recherche bibliographique sur le moteur *Medline / Pubmed* a été réalisée en utilisant les mots clés : « *nerve sparing* », « *pelvic nerves* » et « *endometriosis* ». Il existe un nombre de références encore limité à ce jour, et, en croisant ces différents mots, il existe un peu plus de 50 articles (*vs* plus de cent cinquante pour l'hystérectomie élargie). Parmi eux, les publications dont l'objet est d'évaluer la faisabilité et les résultats fonctionnels sont au nombre de sept : deux études rétrospectives non comparatives de NP4 (9,11), trois études prospectives comparatives non randomisées de NP2 (10,12,13), une méta-analyse de NP1 (14) et une revue de la littérature (15). On citera également une étude prospective randomisée de NP1 (16) comparant la laparotomie à la laparoscopie dans les dysfonctions urinaires après résection colorectale, mais où le « *nerve sparing* » n'est qu'un paramètre d'évaluation secondaire.

Anatomie de l'innervation autonome pelvienne

Sa connaissance est le prérequis indispensable pour une bonne compréhension des principes techniques de la préservation nerveuse et une analyse critique des données de la littérature. Nous rappellerons à ce titre les bases anatomiques de cette innervation. Le lecteur pourra les approfondir par la lecture d'ouvrages de référence ou d'articles spécifiques (17-22) ou la visualisation de présentations avec une iconographie spécifique à ce sujet (23).

D'un point de vue topographique, il convient d'insister sur la description anatomique de la fosse pararectale, qui contient la majeure partie des nerfs autonomes, faite par les auteurs japonais (17) et utilisée dans la plupart des publications. On y distingue les deux sous-espaces d'Okabayashi et de Latzko. Le premier est situé entre, médialement, le ligament utéro-sacré et, latéralement, l'uretère rétro-ligamentaire. Dans la chirurgie de l'endométriose recto-vaginale et des ligaments utéro-sacrés, son ouverture constitue un des premiers temps de l'intervention après le repérage de l'uretère avant de poursuivre en direction du septum recto-vaginal. L'espace de Latzko est, lui, situé entre l'uretère rétro-ligamentaire médialement et, latéralement, les branches terminales de l'artère hypogastrique. L'espace de Yabuki, ou quatrième espace, est un espace paravaginal situé entre, latéralement, l'uretère rétro-vésical et la paroi vaginale latérale dont l'abord vise à préserver l'innervation vésicale.

On distingue classiquement un système sympathique et parasympathique. Le sympathique pelvien prend son origine au niveau du plexus hypogastrique supérieur situé en regard du promontoire en parasagital gauche. Il se prolonge, de chaque côté de l'espace pré-sacré, par un nerf hypogastrique qui chemine dans la fosse pararectale (espace d'Okabayashi) le long de la paroi latérale du rectum à environ 2 cm sous l'uretère rétro-ligamentaire. Après avoir croisé la partie postérieure du ligament utéro-sacré, il va s'anastomoser avec les nerfs splanchniques pelviens dans la fosse pararectale sous le paracervix afin de constituer le plexus hypogastrique inférieur. Les nerfs splanchniques pelviens sont la composante principale du système parasympathique. Ils sont issus des dernières racines sacrées ventrales (S3, S4) et cheminent dans la partie dorso-latérale de la fosse pararectale (espace de Latzko). Le plexus hypogastrique inférieur est donc situé dans la fosse pararectale sous l'uretère et le paracervix. La veine utérine profonde est le premier vaisseau identifiable dans l'abord du paracervix lors de l'ouverture de la fosse pararectale (elle n'est donc pas satellite de l'artère utérine, contenue, elle, dans le paramètre au-dessus de l'uretère). Elle constitue ainsi un repère important et une limite inférieure dans la dissection afin de préserver le plexus hypogastrique inférieur. De ce dernier émanent les efférences destinées à l'utérus, au vagin, à la vessie et au rectum. Pour la vessie, il semble co-exister deux groupes de fibres (24) : un premier disposé sous et en dehors de l'uretère, et un second, prépondérant, qui chemine sous le paracervix puis contre la paroi postéro-latérale et latérale du vagin, en rapport (avant sa distribution à la vessie) avec l'uretère rétro-vésical et le faisceau profond du ligament vésico-utérin (espace de Yabuki).

D'un point de vue fonctionnel, et si l'on prend l'exemple de la miction, le sympathique (adrénergique) est en charge de la compliance vésicale par inhibition du détrusor et stimulation des fibres musculaires lisses du sphincter urétral. *A contrario*, le parasympathique (cholinergique) est responsable de la vidange vésicale par stimulation du détrusor et inhibition des fibres musculaires lisses. Cette distinction reste néanmoins théorique car des travaux récents, de reconstruction assistée par ordinateur après immuno-marquage spécifique sur des fœtus féminins, montre la coexistence des fibres adrénergiques et cholinergiques dans les voies sympathiques et parasympathiques (25).

Les sphincters striés urétral et anal reçoivent parallèlement une innervation somatique par l'intermédiaire du nerf pudendal (nerf mixte somatique et autonome). Ce nerf est issu des dernières racines sacrées ventrales et a un trajet relativement court dans le pelvis, qu'il quitte par le canal infrapiriforme en passant en arrière du ligament sacro-sciatique. Il chemine ensuite dans la fosse ischio-rectale puis le canal d'Alcock où il donnera ses branches terminales : clitoridienne, périnéale et sphinctérienne.

Sites lésionnels potentiels

Ils découlent du trajet anatomique de voies nerveuses du système autonome. Ils ont été précisément décrits pour l'hystérectomie élargie (4), à savoir : lors de la résection des ligaments utéro-sacrés (nerfs hypogastriques), lors du traitement du paramètre et du pararcervix (nerfs splanchniques et plexus hypogastrique inférieur) et dans la dissection des ligaments vésico-utérins et plus particulièrement de leurs faisceaux postérieurs ou profond (innervation vésicale). Ces sites sont transposables dans l'endométriose profonde et ont été repris dans une étude récente (22) : ligaments utéro-sacrés pour les atteintes postérieures et paramètre-paracervix en cas d'extension latérale, ligaments vésico-utérins pour les lésions vésicales (volumineuses et/ou latéralisées) avec l'ajout de la zone du promontoire et des faces latérales du rectum en cas de résection colorectale associée.

Technique chirurgicale

Voie d'abord

La laparoscopie, en raison de ses avantages admis en termes de morbidité pour les patientes et de son avantage anatomique en termes d'exposition des nerfs pelviens, est aujourd'hui la voie privilégiée par les différents auteurs.

Est-ce faisable ?

Compte tenu des remarques énoncées dans l'introduction, la question de la faisabilité du « *nerve sparing* » doit être posée en fonction des différents types d'atteinte et de l'extension sous-péritonéale de la maladie.

Parmi les études disponibles, cinq (9-13) et une méta-analyse (14) rapportent des résultats en termes de faisabilité et de résultats postopératoires dans cette indication. Toutes concluent à la bonne faisabilité de cette technique.

Ces études sont toutefois hétérogènes dans leur méthodologie et l'interprétation de leurs résultats. Deux d'entre elles, de faible niveau de preuve, sont des séries unicentriques rétrospectives (NP4) avec de faibles effectifs de patients, respectivement 24 (9) et 16 (11). Par ailleurs, il s'agissait plus pour les auteurs d'évaluer la faisabilité de l'identification per-opératoire des nerfs hypogastriques, splanchniques voire du plexus hypogastrique inférieur, que réellement la possibilité de préservation de ces nerfs. Pour les deux études italiennes du même groupe (10,12), il s'agit d'études prospectives non randomisées (NP2) comparant un groupe sans et un avec *nerve sparing* en cas de résection colorectale associée. Autant l'identification que la préservation semble possible dans ces études, mais avec, là aussi, des effectifs faibles et sans que l'on puisse préciser sur les données ou l'iconographie fournies s'il existe un envahissement par la maladie des espaces sous-péritonéaux disséqués pour la préservation. Une méta-analyse récente (14) reprenant les deux études rétrospectives et deux études prospectives comparatives non randomisées (10,12) fournit, elle aussi, des conclusions positives sur la faisabilité.

Néanmoins, d'autres publications rapportent des séries avec une atteinte endométriosique de nerfs somatiques (sciatique, pudendal, racines sacrées), notamment au niveau de la paroi pelvienne latérale (26,27) où il n'est pas possible de préserver l'intégrité des nerfs concernés. Il n'y a pas, à ce jour, d'étude sur les possibilités de préservation en cas d'atteinte directe et intrinsèque des nerfs autonomes. Mais, en cas de lésions très volumineuses avec une extension sous-péritonéale latérale vers la paroi pelvienne, plusieurs équipes ont été confrontées à la nécécessité de faire dans ce cas un choix entre radicalité et section ou lésion des nerfs ou préservation nerveuse et exérèse incomplète de la maladie (28).

Aussi est-il difficile d'établir des conclusions définitives et, si le « *nerve sparing* » peut être faisable, il ne l'est pas toujours selon la topographie de l'atteinte et son extension.

Existe-t-il une technique standardisée et reproductible ?

Il convient également, à ce titre, de bien distinguer ce qui relève de l'identification des nerfs, d'une part, de la préservation nerveuse, d'autre part.

Concernant l'identification, il est, en théorie, possible de la standardiser à partir des données anatomiques et de l'approche des espaces pelviens contenant ces éléments. Comme, par exemple, dans l'endométriose profonde du compartiment postérieur, où l'identification des nerfs hypogastriques devient de plus en plus systématique. Celle-ci peut être faite dès le début de l'intervention, dans la plupart des cas, par l'observation directe des plis péritonéaux pré-sacrés que forment ces nerfs lors de la mobilisation latérale de l'utérus (28). Puis, après le repérage de l'uretère rétro-ligamentaire, ils seront identifiés lors de l'ouverture, en zone saine, de l'espace pararectal d'Okabayashi.

Au-delà, pour la préservation proprement dite, seul le groupe de Negrar (10,12) propose à ce jour une standardisation de la technique, notamment en cas de résection digestive. Son principe est d'ailleurs repris par les auteurs des autres études prospectives (13) ou retrospectives (9,11). Les différentes étapes sont décrites très précisément dans la publication de Cecaroni *et al.* (12). On en rapportera ainsi uniquement les temps principaux : adhésiolyse, exèrese des implants péritonéaux, ouverture de l'espace pré-sacré avec identification et préservation du plexus hypogastrique supérieur et des nerfs hypogastriques, ouverture de l'espace d'Okabayashi, séparation des nerfs hypogastriques par rapport aux ligaments utéro-sacrés, dissection de l'uretère et du paramètre proximal et postérieur, identification du plexus hypogastrique inférieur et de sa jonction avec le nerf hypogastrique le long de la paroi antéro-latérale du rectum, identification de la veine utérine profonde puis des nerfs splanchniques à leur origine au niveau des racines sacrées ventrales, dissection et séparation du ligament latéral du rectum par rapport aux nerfs splanchniques et les fibres du plexus, préservation de la partie caudale du plexus en paravaginal, résection et anastomose colorectale. Pour autant, tout comme sa faisabilité, la reproductibilité de cette technique (et donc sa recommandation) peut être discutée en cas d'envahissement des espaces abordés ou *a fortiori* « d'*entrapment* » de ces nerfs par l'endométriose.

Résultats

Données péri-opératoires (temps opératoires, complications per- et postopératoires)

Comparativement à une technique classique, seules deux études prospectives (NP2) rapportent des résultats (10,12). Il n'y a pas ou peu de différences concernant ces données. Dans l'étude de Landi *et al.* (10), seul le nombre de patientes transfusées en postopératoire ($p = 0,003$) était plus important dans le groupe sans « *nerve sparing* ». Pour Ceccaroni *et al.* (12), il n'y a pas de différences en termes de complications, et uniquement une durée opératoire plus courte dans le groupe « *nerve sparing* » (301,5 mn *vs* 351,8, $p < 0,01$).

Le « *nerve sparing* » est-il efficace pour prévenir les séquelles fonctionnelles ?

C'est là l'enjeu de ce type de procédure, à savoir améliorer les résultats postopératoires en termes de fonctions mictionnelle, digestive voire sexuelle.

Cet avantage semble désormais démontré à travers trois méta-analyses récentes (6-8) dans le cadre de l'hystérectomie élargie. Mais qu'en est-il pour l'endométriose profonde ?

Fonction mictionnelle

Les résultats dans les trois études prospectives non randomisées (NP2) disponibles (10,12,13) sont favorables au « *nerve sparing* ». Landi *et al.* (10) observent un délai moyen de retour à une vidange vésicale normale de 3 *vs* 12,5 j ($p = 0,01$). Dans l'étude de Ceccaroni *et al.* (12), le taux de rétention urinaire à 6 et 12 mois est significativement ($p < 0,05$) moindre en cas de « *nerve*

sparing », ainsi que la durée moyenne d'auto-sondage (39,8 *vs* 121,1 j). Dans l'étude la plus récente de Che *et al.* (dont il faut noter qu'elle inclut des patientes opérées par laparotomie et laparoscopie dans les deux groupes), les auteurs rapportent 15,9 % de patientes ayant nécessité des auto-sondages pour une durée de moyenne de 56 j, et aucune dans le groupe avec préservation nerveuse (13). Les scores moyens IPSS (*International Prostate Score Symptom*) sont significativement altérés, par rapport à la période pré-opératoire, dans le groupe sans préservation à 6 mois, mais pas à 12 et 24 mois. Il n'y a pas de différences dans l'autre groupe. On citera également l'étude prospective randomisée (NP1) de Ballester *et al.* (16), qui, même s'il ne s'agit pas de l'objectif premier de l'étude (comparaison laparotomie et laparoscopie sur la fonction urinaire en cas de résection colorectale), retrouve de meilleurs scores IPSS dans le sous-groupe « *nerve sparing* ». Enfin, dans la méta-analyse (14) (NP1), s'appuyant sur deux études rétrospectives et deux prospectives non randomisées, les auteurs concluent à une réduction du risque de rétention urinaire persistante, en relation avec une atteinte iatrogène des nerfs autonomes, pour la chirurgie avec « *nerve sparing* ». Ils précisent néanmoins qu'aucune évaluation pré-opératoire de la fonction mictionnelle n'a été faite dans ces études et que des études contrôlées avec de plus larges effectifs sont nécessaires pour dresser des conclusions valides.

Fonction digestive

Deux des trois études prospectives non randomisées évaluent ce paramètre avec des durées de suivi allant de 3 à 12 mois. Aucune différence en termes de constipation et/ou d'incontinence postopératoire n'est retrouvée entre les groupes avec ou sans « *nerve sparing* », aussi bien pour Landi *et al.* que pour Ceccaroni *et al.* (10,12).

Fonction sexuelle

Les résultats, à ce sujet, sont encore limités dans la littérature, et contradictoires. Dans l'étude de Ceccaroni *et al.* (12), le groupe de patientes sans « *nerve sparing* » rapporte significativement plus de sensations sexuelles sans orgasme. À l'inverse, plus de patientes de l'autre groupe observent un plaisir sexuel inchangé, mais avec une diminution significative de la fréquence de ce plaisir et des sensations orgasmiques. Che *et al.* utilisent le score FSFI (*Female Sexual Function Index*) pour cette évaluation (13). Si, pour les deux groupes, les auteurs observent une amélioration significative au décours de la chirurgie dans les deux groupes, il n'y a pas de différence entre les deux.

On peut donc en conclure, avec un niveau de preuve satisfaisant (mais avec des faibles effectifs), que la technique du « nerve sparing *», lorsqu'elle est faisable, est susceptible d'améliorer la fonction mictionnelle postopératoire des patientes, comparativement à une technique conventionnelle.*

Il faut toutefois évoquer les controverses naissantes sur l'intérêt d'une dissection systématique des nerfs autonomes. Dans l'étude de Ceccaroni *et al.* (12), les durées moyennes d'auto-sondages interpellent, avec 121, 1 j dans le groupe classique, et surtout 39,8 j dans le groupe « *nerve sparing* ». Cette valeur très élevée, alors qu'une préservation nerveuse a été effectuée, pose aujourd'hui la question du caractère potentiellement traumatique de ce type de dissection au niveau de nerfs de très faible diamètre (souvent < 1 mm). En effet, on peut penser que leur dissection peut engendrer un traumatisme direct d'ordre mécanique ou par des phénomènes d'ischémie en raison de leur vascularisation précaire.

C'est dans ce contexte qu'apparaissent des perspectives afin d'optimiser les techniques de « *nerve sparing* ». Une d'entre elles est la neuro-stimulation per-opératoire (29). Le principe en est de limiter les dissections extensives en neurostimulant avec un instrument bipolaire les zones où le chirurgien pense être à proximité de l'innervation et d'enregistrer d'éventuelles réponses

manométriques au niveau vésical ou rectal. Au-delà et pour l'avenir, en cas de lésions avérées du système nerveux autonome, d'autres travaux ont pour objet la restauration de fonctions motrices ou végétatives par l'implantation d'électrodes neurales (30,31). Ces perspectives s'inscrivent dans le concept récent de neuropelvéologie (32).

Conclusions et Recommandations

Le « *nerve sparing* » a démontré sa faisabilité et son efficacité fonctionnelle dans la chirurgie de l'hystérectomie élargie. Dans l'endométriose profonde, compte tenu des conditions chirurgicales différentes, la connaissance de l'anatomie est d'autant plus indispensable pour la réalisation de cette technique. La conscience du chirurgien de la présence même de l'innervation autonome à proximité de son champ opératoire est probablement le premier facteur de succès de l'identification de ces nerfs et, au-delà, de leur préservation, en les éloignant des zones à réséquer par la dissection. Lorsqu'elle est faisable, en l'absence d'envahissement ou d'engainement des nerfs par l'endométriose, cette technique semble bénéfique pour les patientes vis-à-vis de leur fonction mictionnelle postopératoire (NP3).

Aussi :

La connaissance théorique de l'anatomie des espaces pelviens rétropéritonéaux et du système nerveux autonome est recommandée (Grade A).

L'identification des nerfs autonomes pelviens est recommandée au cours de l'abord des différents espaces qui les contiennent à distance des zones pathologiques afin de limiter les conséquences fonctionnelles de la chirurgie de l'endométriose profonde (Grade B).

La dissection systématique de l'ensemble du système nerveux autonome (ou des nerfs sur toute leur longueur), en l'absence d'envahissement des espaces pelviens concernés, n'est pas recommandée (Grade C).

Références

1. Yabuki Y, Asamoto A, Hoshiba T, Nishimoto H, Kitamura S. Dissection of the cardinal ligament in radical hysterectomy for cervical cancer with emphasis on the lateral ligament. Am J Obstet Gynecol. 1991 Jan;164(1 Pt 1):7-14.

2. Fujii S. Original film of the Okabayashi's radical hysterectomy by Okabayashi himself in 1932, and two films of the precise anatomy necessary for nerve-sparing Okabayashi's radical hysterectomy clarified by Shingo Fujii. Int J Gynecol Cancer. 2008 Mar-Apr;18(2):383-5.

3. Possover M, Stöber S, Plaul K, Schneider A. Identification and preservation of the motoric innervation of the bladder in radical hysterectomy type III. Gynecol Oncol. 2000 Nov;79(2):154-7.

4. Sakuragi N, Todo Y, Kudo M, Yamamoto R, Sato T. A systematic nerve-sparing radical hysterectomy technique in invasive cervical cancer for preserving postsurgical bladder function. Int J Gynecol Cancer 2005 Mar-Apr;15(2):389-97.

5. Fujii S. Anatomic identification of nerve-sparing radical hysterectomy: a step-by-step procedure. Gynecol Oncol. 2008 Nov;111(2 Suppl):S33-41.

6. Long Y, Yao DS, Pan XW, Ou TY. Clinical efficacy and safety of nerve-sparing radical hysterectomy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014 Apr 18;9(4):e94116. doi: 10.1371/journal.pone.0094116. eCollection 2014. Review. Erratum in: PLoS One. 2014;9(6):e101068.

7. Kim HS, Kim K, Ryoo SB, Seo JH, Kim SY, Park JW, Kim MA, Hong KS, Jeong CW, Song YS; FUSION Study Group. Conventional *versus* nerve-sparing radical surgery for cervical cancer: a meta-analysis. J Gynecol Oncol. 2015 Apr;26(2):100-10.

8. van Gent MD, Romijn LM, van Santen KE, Trimbos JB, de Kroon CD. Nerve-sparing radical hysterectomy *versus* conventional radical hysterectomy in early-stage cervical cancer. A systematic review and meta-analysis of survival and quality of life. Maturitas. 2016 Dec;94:30-38.

9. Volpi E, Ferrero A, Sismondi P. Laparoscopic identification of pelvic nerves in patients with deep infiltrating endometriosis. Surg Endosc. 2004 Jul;18(7):1109-12.

10. Landi S, Ceccaroni M, Perutelli A, Allodi C, Barbieri F, Fiaccavento A, Ruffo G, McVeigh E, Zanolla L, Minelli L. Laparoscopic nerve-sparing complete excision of deep endometriosis: is it feasible? Hum Reprod. 2006 Mar;21(3):774-81.

11. Kavallaris A, Banz C, Chalvatzas N, Hornemann A, Luedders D, Diedrich K, Bohlmann M. Laparoscopic nerve-sparing surgery of deep infiltrating endometriosis: description of the technique and patients' outcome. Arch Gynecol Obstet. 2011 Jul;284(1):131-5.

12. Ceccaroni M, Clarizia R, Bruni F, D'Urso E, Gagliardi ML, Roviglione G, Minelli L, Ruffo G. Nerve-sparing laparoscopic eradication of deep endometriosis with segmental rectal and parametrial resection: the Negrar method. A single-center, prospective, clinical trial. Surg Endosc 2012 Jul;26(7):2029-45.

13. Che X, Huang X, Zhang J, Xu H, Zhang X. Is nerve-sparing surgery suitable for deeply infiltrating endometriosis? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014 Apr;175:87-91.

14. de Resende JA Júnior, Cavalini LT, Crispi CP, de Freitas Fonseca M. Risk of urinary retention after nerve-sparing surgery for deep infiltrating endometriosis: A systematic review and meta-analysis. Neurourol Urodyn. 2017 Jan;36(1):57-61.

15. Darwish B, Roman H. Nerve Sparing and Surgery for Deep Infiltrating Endometriosis: Pessimism of the Intellect or Optimism of the Will. Semin Reprod Med. 2017 Jan;35(1):72-80.

16. Ballester M, Chereau E, Dubernard G, Coutant C, Bazot M, Daraï E. Urinary dysfunction after colorectal resection for endometriosis: results of a prospective randomized trial comparing laparoscopy to open surgery. Am J Obstet Gynecol. 2011 Apr;204(4):303.e1-6.

17. Yabuki Y, Sasaki H, Hatakeyama N, Murakami G. Discrepancies between classic anatomy and modern gynecologic surgery on pelvic connective tissue structure: harmonization of those concepts by collaborative cadaver dissection. Am J Obstet Gynecol 2005 Jul;193(1):7-15.

18. Kamina P. Anatomie opératoire Gynécologie et Obstétrique. Maloine, 2000, 326 pages.

19. Rabischong B. Anatomie coelioscopique du pelvis féminin, Chirurgie Coelioscopique en Gynécologie, G. Mage et coll, collections techniques chirurgicales en gynécologie, Elsevier Masson 2013.

20. Lemos N, Souza C, Marques RM, Kamergorodsky G, Schor E, Girão MJ. Laparoscopic anatomy of the autonomic nerves of the pelvis and the concept of nerve-sparing surgery by direct visualization of autonomic nerve bundles. Fertil Steril. 2015 Nov;104(5):e11-2.

21. Azaïs H, Collinet P, Delmas V, Rubod C. Uterosacral ligament and hypogastric nerve anatomical relationship. Application to deep endometriotic nodules surgery. Gynecol Obstet Fertil. 2013 Mar;41(3):179-83.

22. Fermaut M, Nyangoh Timoh K, Lebacle C, Moszkowicz D, Benoit G, Bessede T. Deep infiltrating endometriosis surgical management and pelvic nerves injury]. Gynecol Obstet Fertil. 2016 May;44(5):302-8.

23. Rabischong B. Nerves autonomic or central: what happens if I cut ? www.websurg.com 2005.

24. Mauroy B, Bizet B, Bonnal JL, Crombet T, Duburcq T, Hurt C. Systematization of the vesical and uterovaginal efferences of the female inferior hypogastric plexus (pelvic): applications to pelvic surgery on women patients. Surg Radiol Anat. 2007 Apr;29(3):209-17.

25. Moszkowicz D, Alsaid B, Bessede T, Penna C, Benoit G, Peschaud F. Female pelvic autonomic neuroanatomy based on conventional macroscopic and computer-assisted anatomic dissections. Surg Radiol Anat. 2011 Jul;33(5):397-404.

26. Possover M. Five-year follow-up after laparoscopic large nerve resection for deep infiltrating sciatic nerve endometriosis. J Minim Invasive Gynecol. 2017 Apr 23. pii: S1553-4650(17)30260-1. doi: 10.1016/j.jmig.2017.02.027. [Epub ahead of print]

27. Lemos N, D'Amico N, Marques R, Kamergorodsky G, Schor E, Girão MJ. Recognition and treatment of endometriosis involving the sacral nerve roots. Int Urogynecol J. 2016 Jan;27(1):147-50.

28. Rabischong B. Feasibility of nerve sparing surgery in deep infiltrating endometriosis. www.websurg.com 2005.

29. Possover M, Quakernack J, Chiantera V. The LANN technique to reduce postoperative functional morbidity in laparoscopic radical pelvic surgery. J Am Coll Surg. 2005 Dec;201(6):913-7.

30. Rabischong B, Larraín D, Rabischong P, Botchorishvili R, Fraisse G, Gallego S, Gaydier P, Chardigny JM, Avan P. Laparoscopic implantation of neural electrodes on pelvic nerves: an experimental study on the obturator nerve in a chronic minipig model. Surg Endosc. 2011 Nov;25(11):3706-12.

31. Possover M, Schurch B, Henle KP. New strategies of pelvic nerves stimulation for recovery of pelvic visceral functions and locomotion in paraplegics. Neurourol Urodyn. 2010 Nov;29(8):1433-8.

32. Possover M, Forman A, Rabischong B, Lemos N, Chiantera V. Neuropelveology: New Groundbreaking Discipline in Medicine. J Minim Invasive Gynecol. 2015 Nov-Dec;22(7):1140-1.

20. Intérêt de l'hystérectomie avec ou sans annexectomie bilatérale dans le traitement chirurgical de l'endométriose

RPC CNGOF HAS 2017

Introduction

Chez les femmes atteintes d'endométriose symptomatique et n'ayant plus de désir de grossesse, l'hystérectomie associée ou non à une annexectomie bilatérale est souvent présentée comme une solution définitive à leurs symptômes. Ainsi, aux États-Unis, en 2012, plus de 311 000 hystérectomies ont été réalisées pour indication bénigne et près de 80 000 pour endométriose, dont 22 % seront réalisées par cœlioscopie (1) (2). Parallèlement, environ 12 % des patientes atteintes d'endométriose vont recourir à une hystérectomie (3).

Cette intervention dite radicale est le plus souvent proposée comme traitement de clôture après souvent d'autres interventions, lorsque les patientes n'ont plus de désir de grossesse et lorsque la maladie présente un stade avancé. Malgré ce traitement radical, il faut savoir que près de 15 % de ces patientes auront des douleurs persistantes.

Du fait d'absence de données pertinentes dans la littérature, il n'a pas été possible d'identifier des critères pour établir des recommandations pour les indications d'hystérectomie dans l'endométriose profonde. Les données retrouvées permettent uniquement d'identifier les facteurs de risque de récurrence de l'endométriose malgré un traitement considéré comme radical.

Recherche documentaire

Les recherches ont été réalisées à partir de la U*S National Library of Medicine National Institutes of Health* (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), entre 01/01/1990 et le 31/01/2017, à partir des mots clés suivant : *endometriosis*, *hysterectomy*, *oophorectomy*, *ovariectomy*, *radical treatment*. Uniquement les articles rédigés en anglais ont été sélectionnés.

Avec ces mots clés, 169 références ont été identifiées par le moteur de recherche. Vingt-six références ont été sélectionnées pour répondre à la question posée. Dans ces 22 références, on retrouvait :

- Une méta-analyse (NP1) ;
- Deux essais randomisés (NP2) ;
- Sept séries prospectives (NP2) ;
- Une étude cas-témoin (NP3) ;
- Huit séries rétrospectives (NP4) ;
- Trois revues de la littérature.

Incidence de la récurrence de l'endométriose après hystérectomie

Malgré la fréquence de l'hystérectomie, peu d'études ont été menées afin d'étudier la récurrence des symptômes douloureux d'endométriose après celle-ci. Vercellini *et al.* (4), dans une revue de la littérature, évaluaient que 15 % des patientes hystérectomisées auront des douleurs persistantes, avec 3 à 5 % de risque d'aggravation de ces douleurs ou d'apparition de nouveaux symptômes.

Quatre études de faible méthodologie ont été identifiées afin d'apporter des éléments de réponse, mais celles-ci diffèrent par leurs résultats et la période de suivi.

Namnoum *et al.* (5) (NP3) comparaient, dans une cohorte historique, les résultats des patientes atteintes d'endométriose, opérées d'une hystérectomie avec ou sans préservation ovarienne. Cent trente-huit patientes ont été hystérectomisées entre 1979 et 1991, dont 21 % avec préservation de tissu ovarien. Il était retrouvé une récidive symptomatique chez 62 % (n = 18) des patientes avec préservation ovarienne, dont 31 % (n = 9) nécessitaient une réintervention. Dans le groupe avec ovariectomie bilatérale, 10 % seulement développaient des symptômes de récurrence, et 3,7 % nécessitaient une réintervention. L'étude concluait donc que la conservation ovarienne entraînait un risque relatif de récidive à 6,1 et un risque de réintervention de 8,1. Néanmoins, cette étude ne précisait pas les gestes réalisés sur les lésions d'endométriose, ni si cette exérèse était complète.

Shakiba *et al.* (6) (NP4), dans une étude rétrospective portant sur 240 patientes, comparaient une série de 120 patientes opérées d'une hystérectomie avec ou sans annexectomie bilatérale à une série de 120 patientes opérées par cœlioscopie avec exérèse ciblée des lésions endométriosiques (profondes et superficielles) avec conservation utérine et annexielle. Dans le groupe d'exérèse ciblée, les pourcentages de patientes non réopérées à 2, 4 et 7 ans étaient de 79,4 %, 53,3 % et 44,6 % respectivement, *versus* 95,7 %, 86,6 % et 77 % dans le groupe hystérectomie avec conservation ovarienne. Enfin, dans le groupe hystérectomie avec annexectomie bilatérale, les pourcentages de patientes non réopérées à 2, 4 et 7 ans étaient de 96 %, 91,7 % et 91,7 % respectivement. Néanmoins, aucun de ces résultats n'était significatif statistiquement. À noter que, dans le sous-groupe de patientes entre 30 et 39 ans, l'ablation des ovaires n'augmentait pas le délai sans réopération.

Fedele *et al.* (7) (NP4), dans une étude rétrospective descriptive de faible effectif, comparaient 26 patientes opérées par hystérectomie extrafasciale avec annexectomie bilatérale à 12 patientes opérées d'une hystérectomie élargie modifiée (annexectomie bilatérale, dôme vaginal, paramètres et toutes les lésions profondes infiltrantes) pour une récidive d'endométriose déjà opérée au moins une fois. Toutes les patientes recevaient en postopératoire un traitement par œstrogènes transdermiques. Avec un recul minimum de 2 ans, 31 % (n = 8) des patientes du groupe hystérectomie extrafasciale rapportaient des symptômes de récidive, alors qu'aucune patiente n'en rapportait dans le groupe hystérectomie radicale. Les auteurs plaidaient ainsi pour la radicalité de l'excision des lésions afin de ne pas laisser de tissu endométriosique en place et pour ainsi réduire au maximum le risque de récidive.

Dans une étude rétrospective portant sur 150 patientes (8) (NP4) opérées d'une endométriose profonde, le taux de récurrence de la douleur est significativement plus élevé que celui de lésions détectées à l'examen clinique (nodule des US ou infiltration du Douglas). Il n'y a pas de corrélation systématique entre la sensation subjective de la douleur et la récurrence à l'examen clinique. Les auteurs rapportent des taux de récurrence à 3 et 5 ans de 20,5 et 43,5 % pour les douleurs, mais seulement de 9 et 28 % pour une vraie récidive clinique.

Pour ces patientes symptomatiques, la cause de ces douleurs peut être à la fois liée à une récidive, mais également à des adhérences postopératoires, ou à des syndromes de l'ovaire fantôme (9).

Synthèse : *L'hystérectomie couplée à l'éxérèse des lésions endométriosiques et éventuellement associée une annexectomie bilatérale semble diminuer le taux de récidive et de réintervention (NP4) par rapport à une chirurgie plus conservatrice.*

Récidive par traitement initial incomplet

Vignali *et al.* (8) (NP4), dans leur étude rétrospective portant sur 150 patientes atteintes d'endométriose profonde, avec un recul d'au moins 12 mois, ont clairement montré qu'une chirurgie initiale incomplète (définie subjectivement par l'opérateur en fin d'intervention) était le principal facteur de risque de réintervention (*odds ratio* OR à 21,9 pour un intervalle de confiance à 95 % IC 95 % entre 3,2 et 146,5 ; $p < 0,001$). Chez les patientes qui subissaient une seconde intervention, la récidive d'endométriose profonde était d'ailleurs observée exactement sur le site de la première chirurgie. Ces résultats sont tout à fait en accord avec Taylor et Williams (10) (NP2) qui, dans une étude prospective portant sur 39 patientes réopérées pour récidive de la douleur, ont montré que la récidive survenait de façon beaucoup plus fréquente au sein de la région déjà traitée (risque relatif à 2,54) par rapport aux régions adjacentes ou distantes. De même, Redwine *et al.* (11) (NP2), sur une série prospective longitudinale de 75 patientes, évaluaient les sites de réintervention après castration chirurgicale avec ou sans hystérectomie associée. Le tube digestif et les ligaments utérosacrés étaient les sites privilégiés de ces récidives, mais la moitié des cas avaient des lésions décrites et laissées en place lors de l'intervention initiale ; cette dernière constation relativise également l'efficacité de la ménopause sur l'évolutivité des lésions.

Carmona *et al.* (12) (NP2), dans leur étude prospective portant sur 60 patientes opérées d'une endométriose profonde du septum rectovaginal, observaient que le risque de récidive est significativement associé à la radicalité de la chirurgie, elle-même corrélée à l'expérience du chirurgien dont la courbe d'apprentissage était de 30 cas.

De même, Fedele *et al.* (7) (NP4) montraient que la radicalité de l'exérèse des lésions avec l'hystérectomie réduit significativement le risque de récidive au prix d'une intervention plus technique à réaliser et de morbidité plus élevée.

Il apparaît que les études incluant un faible nombre de patientes sont aussi celles qui rapportent le taux de récidive le plus élevé, l'expérience limitée de l'équipe chirurgicale pouvant jouer comme un facteur de récidive de la maladie (13).

Concernant l'annexectomie comme traitement de l'endométriome afin de prévenir la récidive (hors désir de grossesse), Exacoustous *et al.* (14), dans une série rétrospective de 62 patientes (NP4) présentant une récidive d'endométriome, retrouvaient que près de 90 % des endométriomes récidivent sur l'ovaire déjà traité, contre 20 % sur l'ovaire non traité. Le diagnostic de récidive était posé sur la présence d'un endométriome de plus de 10 mm à l'échographie.

L'âge des patientes est également associé à un risque de récidive plus important (8) (NP4) : plus les patientes sont jeunes et plus elles sont à risque de récidive. Si le potentiel évolutif plus long de la maladie est évoqué, on peut aussi y voir une maladie plus agressive d'emblée, ou des fenêtres thérapeutiques plus fréquentes pour désir de grossesse, ou encore une chirurgie incomplète en raison des hésitations du chirurgien à pratiquer une chirurgie étendue et plus morbide chez une jeune femme. Aucune réponse à ces questions n'a été retrouvée dans la littérature.

Synthèse : *Les lésions d'endométrioses récidivant préférentiellement dans les sites initialement opérés (NP2), la radicalité de l'exérèse des lésions semble diminuer le taux de récidive de la maladie (NP4).*

Types d'hystérectomie et récidive

Hystérectomie subtotale

L'hystérectomie subtotale ou supracervicale a été citée dans de nombreuses études comme à l'origine d'une endométriose pelvienne secondaire (15) (NP3) ; (16) (NP4). Deux mécanismes ont été mis en cause : le morcellement du corps utérin et de la cavité endométriale avec des greffes péritonéales par des résidus laissés en place lors de l'intervention, et le reflux de l'endomètre endocervical restant.

L'étude de Schuster *et al.* (15) est la plus grosse série cas-témoin monocentrique (NP3) de 464 patientes opérées soit d'hystérectomie totale (HT, n = 187) soit d'hystérectomie subtotale cœlioscopique (HST, n = 277) cherchant à déterminer l'incidence de l'endométriose après hystérectomie subtotale. Soixante patientes avaient de l'endométriose au moment de l'hystérectomie dans le groupe HST, contre 42 dans le groupe HT. L'incidence d'endométriose *de novo* était de 1,4 % à la fois dans le groupe HST (3/217) et dans le groupe HT (2/145). La récidive d'endométriose était de 3,3 % dans le groupe HST (2/42) et de 0 % dans le groupe HT, mais cette différence n'était pas significative (p = 0,34), ce qui ne permet pas de conclure à l'absence d'un essai prospectif randomisé. De plus, les auteurs ne précisaient ni le délai ni le type de l'endométriose détectée lors de l'intervention ou lors de la seconde intervention.

Hystérectomie élargie

Fedele *et al.* (7) (NP4) ont introduit le terme d'« hystérectomie radicale modifiée » pour décrire la procédure qui vise à réaliser une hystérectomie totale avec résection des nodules endométriosiques profonds recto-vaginaux ou vésico-vaginaux. Cette intervention comprend alors l'ablation de l'utérus, des annexes, des paramètres antérieurs et postérieurs, du tiers supérieur du vagin. Cette série rétrospective descriptive de faible effectif comparait 26 patientes opérées par hystérectomie extrafasciale avec annexectomie bilatérale, à 12 patientes opérées d'une hystérectomie élargie modifiée pour une récidive d'endométriose déjà opérée au moins une fois. Toutes les patientes recevaient en postopératoire un traitement par œstrogènes transdermiques. Avec un recul minimum de 18 mois, 31 % (n = 8) des patientes du groupe hystérectomie extrafasciale rapportaient des symptômes de récidive, alors qu'aucune patiente n'en rapportait dans le groupe hystérectomie radicale. Les auteurs ne précisent pas si cette différence est significative, mais les effectifs sont très faibles. Cette hystérectomie radicale modifiée nécessitait en moyenne 60 minutes supplémentaires d'intervention et 1,7 jour d'hospitalisation supplémentaire.

Synthèse : *L'hystérectomie subtotale ne semble pas augmenter le risque d'endométriose* de novo *(NP4) ; l'hystérectomie élargie peut être nécessaire pour pratiquer l'éxérèse complète des lésions d'endométriose (NP4).*

Problématique de la conservation ovarienne

La castration chirurgicale a pour objectif d'arrêter la production endogène ovarienne afin d'arrêter la stimulation des implants endométriosiques. En l'absence d'essai randomisé, il n'est pas possible de statuer sur le fait que la préservation ovarienne améliore ou détériore la qualité de vie des patientes ayant de l'endométriose. Les données actuelles basées sur des études rétrospectives (NP4) suggèrent que la conservation ovarienne augmenterait la fréquence des symptômes de récidive de l'endométriose ainsi que le taux de réinterventions.

Namnoum *et al.* (5) (NP3), dans l'étude citée précédemment sur une cohorte de 138 patientes hystérectomisées avec ou sans préservation ovarienne, concluaient que la conservation ovarienne entraînait un risque relatif de récidive à 6,1 et un risque de réintervention de 8,1. Shakiba *et al.* (6), dans leur étude rétrospective sur 240 patientes (NP4), montraient que la préservation ovarienne lors de l'hystérectomie pour endométriose symptomatique augmentait de 2,44 fois le risque de réintervention sans que ce résultat soit significatif (IC 0,65-9,1). De plus, dans le sous-groupe 30-39 ans, l'annexectomie bilatérale ne modifiait pas significativement l'intervalle sans réintervention.

Néanmoins, la grande majorité des patientes opérées étant jeunes, il faut prendre en compte la mortalité augmentée (toutes causes confondues et par maladie coronarienne) selon l'étude de Parker *et al.* (17) (NP2) chez les patientes ovariectomisées avant 50 ans sans supplémentation œstrogénique. À cela s'ajoute la notion d'inconfort sexuel et psychologique induit par la privation œstrogénique chez les jeunes patientes (18) (NP4).

***Synthèse** : La conservation d'au moins un ovaire semble une option raisonnable chez les jeunes patientes principalement de moins de 40 ans.*

Traitement hormonal après annexectomie bilatérale

Dans la revue de la *Cochrane* en 2009 par Al Kadri *et al.* (19) (NP1), il n'y a pas de preuve de l'aggravation des symptômes d'endométriose sous traitement hormonal après castration chirurgicale par combinaison œstrogène/progestérone ou tibolone.

Le risque de récidive associé à l'utilisation d'un THM a été évalué par un essai prospectif de Matorras et al (20) (NP3). Cette étude comparait l'utilisation d'un THM combiné (n=115) contre un groupe témoin sans THM (n=57) chez les patientes ayant été opérées d'une annexectomie bilatérale pour endométriose dont 91,8% était combinée à une hystérectomie. Le diagnostic de récidive était soit histologique, soit clinique combiné à l'imagerie. Avec un suivi moyen de 45 mois, le taux de récidive était de 3,5 % (quatre sur 115) chez les femmes sous THM, soit 0,9 % par an, et deux de ces patientes ont dû être réopérées. On ne retrouvait aucun cas de récidive dans le groupe sans THM. Les auteurs identifiaient deux facteurs de risque de récidive : la conservation utérine (risque relatif de 11,8 ; p = 0,02) et l'envahissement péritonéal > 3 cm (risque relatif de 8,1 mais non significatif (p = 0,07)). Ainsi, les auteurs recommandaient, en cas de présence d'un de ces deux facteurs de risque, de ne pas mettre la patiente sous THM.

Néanmoins, il faut garder à l'esprit que le THM combiné prolongé après hystérectomie augmente le risque de cancer du sein (21), ce qui semble être le cas également des traitements progestatifs prolongés (22).

Dans un essai randomisé de faible effectif de 21 patientes ayant eu une annexectomie bilatérale avec lésions d'endométriose laissées en place (23) (NP2), était comparé un groupe recevant de la tibolone (n = 11) à un groupe avec combinaison de patch transdermique œstrogénique associé à de l'acétate de médroxyprogestérone (n = 12). À 12 mois de suivi, seulement une (9 %) patiente sous tibolone rapportait des symptômes de récidive, tandis que quatre (40 %) en rapportaient dans le groupe combiné. Du fait de la faiblesse des effectifs, le résultat n'est pas significatif.

Hickman *et al.* (24), dans une série rétrospective d'une cohorte de 95 patientes (NP4) opérées d'une endométriose avec hystérectomie totale et annexectomie bilatérale, comparaient la récurrence des douleurs en fonction du délai d'initiation du THM. Soixante patientes, débutant l'œstrogène à 6 semaines de l'intervention, étaient comparées à 35 patientes commençant immédiatement en postopératoire le même traitement. Dans le groupe débutant à 6 semaines, 20 % présentaient des douleurs de récidive, contre seulement 7 % dans le groupe sans délai ; le suivi moyen étant de 57 mois. Le risque relatif de récidive était de 5,7 (IC 95 % : 1,3-25,2) en débutant le THM à 6 semaines.

***Synthèse** : L'utilisation du traitement hormonal de ménopause ne semble pas augmenter les symptômes d'endométriose après castration chirurgicale (NP1). Néanmoins, en cas d'exérèse incomplète des lésions ou de lésions très étendues, on déconseillera l'utilisation du THM (NP3).*

Conclusion :

L'hystérectomie avec ou sans annexectomie bilatérale, associée à l'éxérèse des lésions d'endométriose, pourrait diminuer le taux de récidive et de réinterventions chirurgicales par rapport à la résection seule des lésions d'endométriose (NP4).

Chez les femmes sans désir de grossesse, la balance bénéfice-risque d'une hystérectomie, avec ou sans annexectomie bilatérale, peut être discutée dans le but de réduire le risque des récidives de la maladie endométriosique (Accord d'experts).

En tenant compte des effets défavorables multiples de la ménopause précoce sur l'espérance et la qualité de vie (NP2), la conservation ovarienne doit être discutée avec la patiente en cas d'hystérectomie pour endométriose profonde (Accord d'experts).

L'utilisation d'un traitement hormonal de la ménopause (THM) ne semble pas augmenter les symptômes d'endométriose après castration chirurgicale (NP3). Le THM n'est pas contre-indiqué chez les femmes ménopausées opérées d'une endométriose (Grade C).

Références

1. Desai VB, Guo XM, Fan L, Wright JD, Xu X. Inpatient Laparoscopic Hysterectomy in the United States: Trends and Factors Associated With Approach Selection. J Minim Invasive Gynecol. 1 janv 2017;24(1):151‑158.e1.

2. Desai VB, Xu X. An update on inpatient hysterectomy routes in the United States. Am J Obstet Gynecol. nov 2015;213(5):742‑3.

3. Rizk B, Fischer AS, Lotfy HA, Turki R, Zahed HA, Malik R, *et al.* Recurrence of endometriosis after hysterectomy. Facts Views Vis ObGyn. 2014;6(4):219‑27.

4. Vercellini P, Barbara G, Abbiati A, Somigliana E, Viganò P, Fedele L. Repetitive surgery for recurrent symptomatic endometriosis: what to do? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. sept 2009;146(1):15‑21.

5. Namnoum AB, Hickman TN, Goodman SB, Gehlbach DL, Rock JA. Incidence of symptom recurrence after hysterectomy for endometriosis. Fertil Steril. nov 1995;64(5):898‑902.

6. Shakiba K, Bena JF, McGill KM, Minger J, Falcone T. Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery. Obstet Gynecol. juin 2008;111(6):1285‑92.

7. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Berlanda N, Borruto F, Frontino G. Tailoring radicality in demolitive surgery for deeply infiltrating endometriosis. Am J Obstet Gynecol. juill 2005;193(1):114‑7.

8. Vignali M, Bianchi S, Candiani M, Spadaccini G, Oggioni G, Busacca M. Surgical treatment of deep endometriosis and risk of recurrence. J Minim Invasive Gynecol. déc 2005;12(6):508‑13.

9. Borghese B, Santulli P, Streuli I, Lafay-Pillet M-C, de Ziegler D, Chapron C. [Recurrence of pain after surgery for deeply infiltrating endometriosis: How does it happen? How to manage?]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). janv 2014;43(1):12‑8.

10. Taylor E, Williams C. Surgical treatment of endometriosis: location and patterns of disease at reoperation. Fertil Steril. janv 2010;93(1):57‑61.

11. Redwine DB. Endometriosis persisting after castration: clinical characteristics and results of surgical management. Obstet Gynecol. mars 1994;83(3):405‑13.

12. Carmona F, Martínez-Zamora A, González X, Ginés A, Buñesch L, Balasch J. Does the learning curve of conservative laparoscopic surgery in women with rectovaginal endometriosis impair the recurrence rate? Fertil Steril. sept 2009;92(3):868‑75.

13. Guo S-W. Recurrence of endometriosis and its control. Hum Reprod Update. août 2009;15(4):441‑61.

14. Exacoustos C, Zupi E, Amadio A, Amoroso C, Szabolcs B, Romanini ME, *et al.* Recurrence of endometriomas after laparoscopic removal: sonographic and clinical follow-up and indication for second surgery. J Minim Invasive Gynecol. août 2006;13(4):281‑8.

15. Schuster MW, Wheeler TL, Richter HE. Endometriosis after laparoscopic supracervical hysterectomy with uterine morcellation: a case control study. J Minim Invasive Gynecol. avr 2012;19(2):183‑7.

16. Lieng M, Qvigstad E, Istre O, Langebrekke A, Ballard K. Long-term outcomes following laparoscopic supracervical hysterectomy. BJOG Int J Obstet Gynaecol. déc 2008;115(13):1605‑10.

17. Parker WH, Feskanich D, Broder MS, Chang E, Shoupe D, Farquhar CM, *et al.* Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the nurses' health study. Obstet Gynecol. avr 2013;121(4):709‑16.

18. Nathorst-Böös J, von Schoultz B. Psychological reactions and sexual life after hysterectomy with and without oophorectomy. Gynecol Obstet Invest. 1992;34(2):97‑101.

19. Al Kadri H, Hassan S, Al-Fozan HM, Hajeer A. Hormone therapy for endometriosis and surgical menopause. Cochrane Database Syst Rev. 21 janv 2009;(1):CD005997.

20. Matorras R, Elorriaga MA, Pijoan JI, Ramón O, Rodríguez-Escudero FJ. Recurrence of endometriosis in women with bilateral adnexectomy (with or without total hysterectomy) who received hormone replacement therapy. Fertil Steril. févr 2002;77(2):303‑8.

21. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SAA, Black H, *et al.* Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 14 avr 2004;291(14):1701‑12.

22. Fabre A, Fournier A, Mesrine S, Gompel A, Desreux J, Berrino F, *et al.* Progestagens use before menopause and breast cancer risk according to histology and hormone receptors. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. oct 2008;17(10):2723‑8.

23. Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, Zanconato G. Comparison of transdermal estradiol and tibolone for the treatment of oophorectomized women with deep residual endometriosis. Maturitas. 16 août 1999;32(3):189‑93.

24. Hickman TN, Namnoum AB, Hinton EL, Zacur HA, Rock JA. Timing of estrogen replacement therapy following hysterectomy with oophorectomy for endometriosis. Obstet Gynecol. mai 1998;91(5 Pt 1):673‑7.

21. Endometriose extra-génitale : Atteinte pariétales, thoraciques, diaphragmatiques et nerveuses.

RPC CNGOF HAS 2017

Résumé

Les localisations extra-génitales endométriosiques représenteraient, selon certaines études, 5 % des atteintes.

Leur prévalence semble souvent sous-estimée.

Par leur localisation extra-pelvienne, le diagnostic peut parfois être plus difficile à réaliser. Néanmoins, le caractère récidivant et cataménial des symptômes peut évoquer cette pathologie.

La chirurgie semble le seul traitement efficace dans la prise en charge des atteintes pariétales.

Les douleurs liées à une atteinte des racines nerveuses et nerfs périphériques semblent sous-estimées et difficiles à repérer compte tenu du caractère souvent mal systématisé.

La chirurgie de libération de ces nerfs semble avoir des résultats encourageants.

Les atteintes diaphragmatiques sont souvent découvertes soit de manière fortuite lors d'une cœlioscopie, soit par des manifestations pulmonaires de type pneumothorax cataménial récidivant, douleur thoracique cyclique. Le traitement chirurgical semble également montrer son efficacité.

Recherche documentaire

Il a été realisé une revue systmétaique de la littérature *via Medline* avec référencement de tous les articles les plus récents. Les mots clés utilisés sont détaillsés pour chaque sous-chapitre.

Les articles comportant des essais comparatifs prospectifs ou avec le meilleur niveau de preuve ont été slelectionnés préférentiellement.

Introduction

Les localisations extra-génitales représenteraient 5 % des lésions et semblent sous-estimées dans la littérature. Leur existence fait souvent appel aux différentes théories physiopathologiques pour expliquer leur localisation extra-pelvienne [1].

Les atteintes peuvent être multiples ou uniques, avec une grande variété du site de la lésion. En effet, il est rapporté 13 cas de localisations cérébrales, des cas d'atteintes rétiniennes, cutanées, etc. [2]

Nous décrirons, dans ce chapitre, les localisations extra-génitales les plus fréquentes.

Leur diagnostic peut être difficile compte tenu des symptômes atypiques et inattendus décrits par les patientes. Toutefois, le caractère cataménial des douleurs ou des symptômes est un élément caractéristique et très évocateur quelle que soit la localisation.

Il est essentiel d'en faire le diagnostic, car ces atteintes peuvent également avoir un vrai retentissement sur l'état de santé de la patiente et sur sa qualité de vie.

ENDOMÉTRIOSE PARIÉTALE

Mots clés : *scar, endometriosis, umbilical, abdominal wall, episiotomy, inguinal*

L'atteinte endométriosique de la paroi est, dans la grande majorité des cas, secondaire à une première chirurgie. Quelques cas d'atteintes pariétales *de novo* sont décrits, notamment au niveau de l'ombilic ou au niveau inguinal [3].

Le diagnostic est d'ailleurs difficile au niveau ombilical ou inguinal, pouvant mimer une pathologie herniaire.

Une revue de la littérature a été menée par Horton *et al.* en 2008 sur 445 cas [3].

Ces lésions apparaissent en moyenne 2,3 ans (+/- 2,2 ans) le plus souvent (plus de 90 % des cas) après une césarienne.

L'incidence après césarienne serait de 0,3 à 1 %.

On peut également retrouver dans les antécédents : une hystérectomie, myomectomie, et autres interventions. Quinze cas de greffes sur orifices de trocart de cœlioscopie ont également été décrits [4].

Diagnostic :

Celui-ci est souvent aisé. Les douleurs cataméniales représentent souvent la symptomatologie initiale, avec également la palpation d'un nodule sous-cutané.

Des épisodes de saignement lors des règles peuvent être rapportés [5].

Le nodule se situe la plupart du temps au niveau de la cicatrice, mais peut également se situer à distance.

L'échographie confirme le plus souvent le diagnostic ainsi que la taille du nodule [6]. L'IRM peut être utile en cas de nodule de plus de 4 cm [6].

Traitement :

Le traitement médical semble avoir peu d'efficacité sur la taille des lésions d'endométriose pariétale. Une réduction modérée des douleurs peut parfois être constatée [7].

Yan Ding *et al.* ont présenté une série rétrospective monocentrique concernant 229 patientes opérées d'une endométriose pariétale entre 2003 et 2011.

Le traitement médical semble ne pas avoir d'intérêt en pré-opératoire aussi bien qu'après une première cure chirurgicale, mais peut être discuté en postopératoire d'une récidive [3, 6]. NP4

Le traitement de référence reste donc la résection large avec marge d'environ 1 cm [6].

La pose d'une plaque est parfois nécessaire en cas de résection importante.

Le taux de récidive serait compris entre 1,5 % et 9,3 % [3, 5, 6].

Le taux d'endométriose pelvienne associée serait compris entre 5 et 15,3 % en cas d'atteinte pariétale [6].

Conclusion

L'atteinte pariétale de l'endométriose est, dans la plupart des cas, post-chirurgicale ; la situation la plus fréquente est après césarienne. L'échographie est l'examen de première intention pour confirmer le diagnostic d'endométriose pariétale et évaluer la taille du nodule.

En raison d'un effet favorable sur les douleurs (NP3), le traitement chirurgical de l'endométriose pariétale peut être proposé chez les patientes symptomatiques (Grade C). Les données de la littérature ne permettent pas la comparaison du traitement chirurgical à un traitement médical hormonal administré avant, après ou à la place du traitement, toutefois la plupart des auteurs ne recommandent pas l'administration d'un traitement médical en cas d'atteinte pariétale isolée.

Aucune étude n'a étudié systématiquement la prévalence d'une endométriose pelvienne en cas de nodule pariétal. Nous ne pouvons donc conclure sur l'intérêt d'une cœlioscopie diagnostique per-opératoire lors d'une chirurgie pariétale. Celle-ci sera donc à discuter selon les symptômes que présente la patiente.

ENDOMÉTRIOSE THORACIQUE

Mots clés : *Thoracic endometriosis, pleural, pulmonary endometriosis, catamenial pneumothorax, catamenial hemoptysia*

Introduction :

L'endométriose thoracique est une pathologie rare, mais semble être sous-estimée, selon différents auteurs.

Une revue de la littérature de 2010 par Channabasavaiah *et al.* comprenant 110 cas permet de distinguer quatre modes de présentation clinique [8] :

- Le pneumothorax, qui est le mode de révélation le plus fréquent (72 % des cas) ;
- L'hémoptysie (14 % des cas) ;
- L'hémothorax (12 % des cas) ;
- Le nodule pulmonaire (2 % des cas).

L'atteinte thoracique concerne l'hémi-thorax droit dans plus de 85 % des cas.L'âge moyen lors du diagnostic est de 34 ans (± 7,6 ans) [8]. 50 à 80 % des patientes atteintes d'endométriose

thoracique présentent également une endométriose pelvienne, notamment en cas de pneumothorax et hémothorax cataménial [9].

PNEUMOTHORAX CATAMÉNIAL

Il s'agit d'un pneumothorax récidivant survenant entre la veille des règles et 72 heures après leur début. Il peut être associé ou non à une endométriose thoracique.

Dans l'étude rétrospective d'Alifano *et al.* de 2007 menée entre 2000 et 2006 [10], concernant 114 patientes ayant présenté un pneumothorax spontané, celui-ci serait contaménial dans plus de 24 % des cas.

Cette donnée est également reprise dans d'autres séries, confirmant que le pneumothorax cataménial représente environ 24 à 30 % des pneumothorax idiopathiques [8, 10].

Des anomalies diaphragmatiques, de la plèvre ou du poumon, peuvent être visualisées dans 76 % à 83 % des pneumothorax cataméniaux et sont confirmées sur le plan histologique dans 64 % de ces cas.

Sur une série de 670 pneumothorax spontanés, 13,7 % des patientes étaient atteintes d'endométriose thoracique [11]. Celle-ci était située :

- Sur le diaphragme uniquement dans 60 % des cas ;
- Sur le diaphragme et le parenchyme pulmonaire dans 24 % des cas ;
- Sur le diaphragme et la plèvre dans 10 % des cas ;
- Et sur les trois éléments dans 6 % des cas.

Le coté droit est préférentiellement atteint dans plus de 90 % des cas. Des cas d'atteinte du côté gauche et bilatérale sont tout de même décrits [11].

Diagnostic :

Le diagnostic doit fortement être évoqué en cas de douleur thoracique, notamment droite, en période menstruelle. Une dyspnée peut également être observée [8].

Plus de 25 % des patientes avaient présenté des douleurs thoraciques récidivantes en période menstruelle avant le premier épisode de pneumothorax [8].

En cas de forte suspicion, la confirmation sera réalisée par la thoracoscopie avec étude minutieuse de l'ensemble du diaphragme, de la plèvre et du parenchyme pulmonaire.

Des lésions de type nodules et perforations sont souvent retrouvées au niveau du centre tendineux du diaphragme [12]. Le traitement peut être réalisé dans le même temps.

Traitement chirurgical

La mise en place d'un drain thoracique sera souvent la première étape du traitement [13].

Devant le taux de récidive élevé (bien supérieur aux pneumothorax idiopathiques), Alifano *et al.* [13] proposent, notamment en cas de pneumothorax cataménial récidivant, la réalisation d'une exploration et un traitement par thoracoscopie [10]. Celle-ci permet d'identifier les lésions, d'avoir une confirmation histologique et de les traiter dans le même temps.

La résection partielle du diaphragme emportant l'ensemble des lésions semble être plus efficace que la suture simple [11-13]. Un agrafage automatique peut être proposé pour une résection inférieure à 3 cm de circonférence [13].

Le taux de récidive, compris entre 30 et 32 % selon les séries, reste important [11, 13]. La plupart des équipes dont Haga *et al.* (basée sur une étude de 92 cas d'endométriose thoracique opérés) et Alifano *et al.* (32 cas de pneumothorax cataménial opérés), proposent la réalisation systématique d'une pleurodèse par abrasion, pleurectomie ou talcage (ou prothèse) pour diminuer ce risque (NP4).

Traitement médical

Le traitement médical semble peu satisfaisant dans l'ensemble en première intention, notamment en raison d'un taux elevé de récidive. Un traitement hormonal de type contraception œstroprogestative en continu ou macroprogestatifs a été tenté dans plusieurs études avec des effectifs restreints. D'après la revue de la littérature en 1996 de Joseph *et al.* sur 110 cas, plus de 50 % des patientes récidivent lors d'un traitement médical [9].

Les analogues semblent plus intéressants dans cette pathologie. Lorsqu'ils sont introduits en pré-opératoire, peu de récidives sont constatées avant l'intervention [14]. Ces études concernent tout de même un faible effectif – deux cas dans l'étude de Marshall *et al.* [15]. Ils semblent avoir également un effet sur la survenue de récidives postopératoires. Sur les quatre cas décrits dans l'étude de Leong *et al.*, la seule récidive survenue concernait la patiente sans traitement par analogue en postopératoire [16]. La plupart des auteurs recommandent donc la mise sous analogue durant 6 mois après l'intervention [11, 13].

HÉMOPTYSIE CATAMÉNIALE

L'endométriose thoracique peut se manifester, dans environ 14 % des cas [8], sous la forme d'une hémoptysie cataméniale. Environ 75 cas ont été décrits depuis 1956 [17, 18].

D'autres étiologies plus fréquentes doivent être exclues : notamment la tuberculose, les infections bronchiques, bronchectasies, pathologies tumorales et malformations artério-veineuses [13].

Le caractère récidivant en période menstruelle fait évoquer le diagnostic.

Une endométriose pelvienne n'est retrouvée que dans 18 % des cas [8].

Diagnostic :

L'examen de première intention est le CT-scan thoracique. Des images suspectes (bulles, opacités à type de verre dépoli, nodules) peuvent être les témoins d'implants ou de saignement récent. Le caractère évolutif pendant le cycle de ces images est probablement l'élément le plus important permettant d'aller jusqu'au diagnostic. Les auteurs préconisent donc de ne pas hésiter à réaliser un nouvel examen en période menstruelle [13, 19]. En outre, le scanner permet également de localiser l'implant, et d'orienter la stratégie chirurgicale.

L'IRM se montre peu sensible et peu spécifique en cas d'atteinte pulmonaire, et semble plus appropriée en cas d'atteinte diaphragmatique [19].

L'endoscopie bronchique est souvent peu contributive, du fait de la localisation souvent très distale des lésions [13, 18].

Moins de dix cas de lésions endo-bronchiques visibles en fibroscopie sont rapportés [17]. La répétition et le changement d'aspect des lésions à différents moments du cycle est un élément pouvant toutefois aider au diagnostic [13].

Traitement :

Du fait de l'absence d'étude prospective randomisée, il n'existe pas de consensus quant à la stratégie thérapeutique. Du fait de sa radicalité (résection), le traitement chirurgical est souvent proposé en deuxième intention [13].

Plusieurs cas de succès par traitement hormonal sont rapportés, avec le danazol, l'implant à l'étonorgestrel, la contraception œstroprogestative et, bien sûr, les analogues de la GnRH [20-24].

Dans certaines situations cliniques (désir de grossesse, effets indésirables du traitement médical, échec sous la forme de récidive), un traitement chirurgical peut être envisagé [8].

Selon la localisation, l'accès à la lésion, l'opérateur peut privilégier un abord endoscopique (laser en cas d'accès en fibroscopie, thoracoscopie), un abord direct par thoracotomie.

Les résections partielles sont le plus souvent favorisées (*wedge* résection, segmentectomie), mais l'étendue des lésions peut parfois nécessiter une lobectomie.

Peu de données sont disponibles sur l'intérêt d'un traitement médical postopératoire ou le taux de récidive.

HÉMOTHORAX CATAMÉNIAL

L'hémothorax cataménial est une des manifestations cliniques possibles de l'endométriose thoracique ; il représente 12 % des cas. Il peut être associé à un pneumothorax [8]. Il touche quasi-exclusivement le côté droit. Les symptômes sont moins spécifiques : douleur thoracique, dyspnée, toux. L'hémothorax est souvent de faible volume [13].

Diagnostic

La radiographie de thorax retrouve un épanchement pleural droit aspécifique [8]. La ponction pleurale retrouve un liquide hémorragique, la cytologie peut parfois notifier la présence de cellules endométriales [25]. Le scanner thoracique peut retrouver des lésions nodulaires de la plèvre [8].

Traitement :

Le traitement reste assez similaire à celui du pneumothorax. Le drainage représente souvent le premier temps du traitement.

La thoracoscopie peut permettre à la fois de confirmer le diagnostic et de réaliser le traitement chirurgical, qui consiste en l'exérèse la plus complète possible des lésions, notamment par pleurectomie. Une thoracotomie peut parfois être nécessaire [8].

Le traitement médical en première intention semble peu satisfaisant, à l'image du pneumothorax cataménial, avec un taux de récidive de 60 % selon la revue de la littérature de Joseph *et al.* [9]. Alifano *et al.* proposent également d'instaurer un traitement par analogues de la GnRH 6 mois après l'épisode pour limiter les récurrences [13].

NODULE PULMONAIRE

Il s'agit de la manifestation la moins fréquente (2 % des cas) [8]. Il est souvent découvert lors de bilans de symptômes tels qu'une douleur thoracique cataméniale, indiquant la réalisation d'une imagerie [13].

La stratégie thérapeutique est souvent identique à la gestion de l'hémoptysie cataméniale. Un traitement médical est souvent instauré en première intention.

En cas de persistance des symptômes, ou de contexte clinique particulier (désir de grossesse, effets indésirables du traitement hormonal), une résection peut être réalisée si possible par thoracoscopie si les conditions le permettent [13].

ASSOCIATION ENDOMÉTRIOSE THORACIQUE ET PELVIENNE

Selon les séries, entre 50 et 80 % des patientes atteintes d'endométriose thoracique ont également une endométriose pelvienne (notamment en cas de pneumothorax cataménial et hémothorax cataméniale [8, 9].

CONCLUSION

En raison d'un effet favorable sur les douleurs (NP4), le traitement chirurgical de l'endométriose thoracique peut être proposé chez les patientes symptomatiques (Grade C).

Les données de la littérature ne permettent pas la comparaison du traitement chirurgical à un traitement médical hormonal administré avant, après ou à la place du traitement chirurgical.

Compte tenu de la prévalence de l'atteinte pelvienne, il apparaît recommandé de réaliser une consultation avec un gynécologue en cas de découverte d'endométriose thoracique (Grade C).

ATTEINTE DIAPHRAGMATIQUE

Mots clés : *diaphragm, endometriosis, laparoscopy*

L'endométriose diaphragmatique concerne le versant thoracique, avec des risques de pneumothorax et hémothorax, mais peut également concerner le versant abdominal.

Dans une série rétrospective de 25 patientes opérées pour endométriose pelvienne et thoracique symptomatique, Nezhat *et al.* [27] ont retrouvé une atteinte sur les deux versants du diaphragme dans 76 % des cas.

Ces lésions côté viscéral peuvent être découvertes de manière fortuite, lors d'une cœlioscopie notamment pour endométriose pelvienne. Elles peuvent également être symptomatiques sous la forme de douleur cataméniale de l'épaule (surtout droite) qui peut irradier au cou ou au bras. Des douleurs épigastriques peuvent également être rapportées [26, 28].

Diagnostic

Quelques études semblent montrer l'intérêt de l'IRM pour cette localisation. Les implants peuvent apparaître en hyperintense et sont souvent localisés dans la partie postéro-supérieure du diaphragme et préférentiellement du côté droit [29, 30].

Dans un série retropective de 3 008 cœlioscopies pour endométriose pelvienne, Ceccaroni *et al.* [31] ont retrouvé 46 patientes atteintes d'endométriose diaphragmatique, soit une prévalence de 1,5 %.

Ces lésions atteignaient le diaphragme droit dans 87 % des cas, et étaient bilatérales dans 11 % des cas. Dans 70 % des cas, l'atteinte était multiple ; 50 % des lésions étaient millimétriques, 26 % s'étendaient sur plus d'un centimètre ; 30 % des patientes étaient symptomatiques avant l'intervention (douleur épaule notamment). 4 % des patientes présentaient un antécédent de pneumothorax.

Une endométriose de stade IV était confirmée lors de cette cœlioscopie dans 87 % des cas, les stades I et II ne représentaient que 7 % des patientes atteintes.

Traitement

Selon certains auteurs, lorsque la patiente est symptomatique, ou lors d'une découverte fortuite, les lésions doivent être réséquées de manière la plus complète possible afin d'éviter une évolution vers une complication thoracique de type pneumothorax ou hémothorax, ou une vers atteinte de la plèvre et du péricarde [31].

La résection peut se faire par cœlioscopie, une coagulation ou vaporisation semble possible pour les lésions millimétriques, ce qui permet d'éviter de créer une brèche au niveau du diaphragme [31]. Toujours dans la série de Ceccaroni concernant 46 patientes opérées, l'atteinte était profonde, dépassant le feuillet péritonéal avec atteinte musculaire dans 24 % des cas, nécessitant une dissection plus poussée. Dans 20 % des cas, une résection partielle du diaphragme a été nécessaire, qui conduit une fois sur deux à l'ouverture de l'espace pleural et un pneumothorax dans 56 % des cas. La plupart de ces brèches ont nécessité une suture réalisée par voie cœlioscopique. Un drain thoracique peut être laissé en place en fin d'intervention.

Au total, sur 46 patientes, un pneumothorax iatrogène pendant l'intervention n'est survenu que dans 11 % des cas.

La plupart des lésions se situent dans la partie postérieure du diaphragme droit. Redwine *et al.* [28] ont développé le concept d « atteinte sentinelle » de la partie antérieur du diaphragme bien visible lors des cœlioscopies habituelles. Cet auteur conseille de s'exposer au mieux et d'aller complètement évaluer la partie postérieure en cas d'atteinte antérieur.

Peu de données sont disponibles quant à l'efficacité et l'intérêt d'un traitement médical, en cas d'atteinte diaphragmatique isolée.

CONCLUSION :

En raison d'un effet favorable sur les douleurs (NP4), le traitement chirurgical des endométrioses diaphragmatiques peut être proposé chez les patientes symptomatiques (Grade C).

Les données de la littérature ne permettent pas la comparaison du traitement chirurgical à un traitement médical hormonal administré avant, après, ou à la place du traitement chirurgical.

Les données de la littérature ne permettent pas la comparaison des différentes techniques chirurgicales, qui logiquement devraient être choisies en fonction de leur faisabilité par rapport à la taille et la localisation des lésions d'endométriose diaphragmatique.

ATTEINTE NERVEUSE

Introduction

L'atteinte de nerfs périphériques reste peu décrite dans la littérature. Pourtant, celle-ci, selon plusieurs auteurs, semble sous-estimée également.

En effet, plusieurs études prospectives retrouvent une prévalence de douleurs invalidantes des membres inférieurs comprise entre 45 et 51 % chez les patientes souffrant d'endométriose [32,33].

La symptomatologie, par sa diversité et le manque de reproductibilité entre les patientes, est difficile à interpréter et analyser.

Certaines hypothèses sont avancées, qui permettent d'identifier deux phénomènes différents [32,34] :

- Une réelle atteinte d'un tronc nerveux, ou nerfs périphériques responsable de douleurs ;
- Dans certains dermatomes, des faiblesses musculaires et des troubles de sensibilité ;
- Une irritation nerveuse par inflammation responsable de douleurs plus ou moins projetées, ces douleurs étant souvent moins bien caractérisées au niveau des dermatomes. Ces situations semblent être liées le plus souvent à une atteinte de la fossette ovarienne ou à des endométriomes.

Symptômes :

Une revue de littérature de 2015 réalisé par Siquara De Sousa *et al.* [2] a répertorié 365 cas d'atteinte de nerfs périphériques. Il a été retrouvé une atteinte du tronc lombo-sacré dans 57 % des cas et une atteinte du nerf sciatique dans 39 % des cas.

D'autres nerfs (obturateur, fémoral) peuvent être également touchés de manière beaucoup plus exceptionnelle.

Une symptomatologie cataméniale était présente dans 97 % des cas.

Une atteinte nerveuse peut donc être évoquée devant une symptomatologie cyclique, notamment cataméniale de type sciatique, douleur de la cuisse uni- ou bilatérale, douleur ano-génitale de type pudendal, sans autre étiologie possible traumatique ou compressive [2].

Les premiers symptômes sont des douleurs dans les territoires et dermatomes de ces éléments nerveux et peuvent évoluer vers une faiblesse musculaire ou une perte de sensibilité qui peut être retrouvée à l'examen clinique.

Dans une étude rétrospective menée par Possover *et al.* sur 134 patientes opérées [35], l'endométriose a été retrouvée comme seconde étiologie de douleurs ano-génitales inexpliquées pouvant être incluses dans un syndrome de compression du nerf pudendal.

Diagnostic :

IRM :

Plusieurs articles, surtout des *case-reports*, montrent que certaines séquences centrées sur les territoires nerveux peuvent faire évoquer le diagnostic, notamment si l'examen est réalisé pendant la période de menstruation, avec certains signes assez spécifiques (épaississement des trames nerveuses et implants hémorragiques (sur les séquences T2)) [36-38].

Électromyographie :

L'électromyographie peut avoir un intérêt du fait de la difficulté à établir un diagnostic. Elle peut confirmer la réalité d'une atteinte nerveuse. Ainsi, dans l'étude prospective de Ballester *et al.* concernant 50 patientes atteintes d'endométriose pelvienne profonde grave [39], 28 % des patientes présentaient des anomalies à l'electromyographie dans ces territoires nerveux. En cas d'atteinte digestive, le risque d'avoir une électromyographie anormale était significativement plus important.

Cœlioscopie :

Dans une étude prospective de Possover de 2012 [36], 213 cœlioscopies ont été réalisées pour une symptomatologie évoquant une atteinte sciatique ou du plexus sacré sans étiologie.

Il a été retrouvé 27 cas d'atteinte endométriosique isolée du nerf sciatique, notamment dans sa partie proximale supra-piriforme, et 148 cas d'infiltration du plexus sacré, notamment au niveau des racines S1 et S2 , soit au total 175/213 étiologies reliées à une atteinte endométriosique.

À noter qu'en moyenne, pour ces patientes avec endométriose nerveuse, quatre cœlioscopies avaient été réalisées auparavant, sans retrouver d'étiologie à ces douleurs.

Ces chiffres sont probablement à relativiser compte tenu de la spécificité de l'activité clinique et chirurgicale de l'auteur.

Celui-ci préconisait donc une cœlioscopie en cas de fort doute diagnostique, avec ouverture systématique de l'espace rétro-péritonéal et exploration progressive et minutieuse de ces troncs nerveux et nerfs.

Traitement

Médical :

Nous disposons de peu de renseignements sur l'efficacité du traitement médical.

Les traitements médicaux classiques (AINS, antalgiques, morphine) semblent peu efficaces sur l'ensemble de ces douleurs [36].

On retrouve deux *case-reports* anciens [40-42] rapportant un succès de traitement par analogue de la GnRH, mais aucune étude récente avec un effectif suffisant n'a montré une efficacité du traitement médical.

Il existe tout de même une étude sur deux cas cliniques de Siquara de Sousa *et al.* [38] qui montre une diminution significative et même une régression complète de la symptomatologie après traitement hormonal (de type non précisé) pour un des cas, et analogues de la GnRH pour le deuxième cas. À noter que, pour le deuxième cas, les douleurs ont repris de manière invalidante après arrêt des analogues.

Les analogues de la GnRH semblent également être intéressants lorsqu'ils sont utilisés en test thérapeutique [36], dans ces cas de diagnostics difficiles.

Chirurgical :

Plusieurs séries, notamment celles de Possover *et al.* et Ceccaroni *et al.*, semblent montrer une efficacité du traitement chirurgical [35,36,42,43]. Une réduction significative de la douleur (échelle VAS) est retrouvée dans la plupart des études. Ces mêmes équipes ont détaillé la technique chirurgicale.

Deux types d'atteintes semblent bien différenciés sur le plan de la physiopathologie et conduisent donc à une approche chirurgicale différente.

Lorsqu'il existe une atteinte isolée du nerf sciatique, celle-ci est souvent peu associée à une endométriose pelvienne profonde, et les patientes ne présentent pas ou peu de signes urinaires, ni de douleur génitale (pudendale) ; la symptomatologie est plus centrée sur les douleurs de type sciatique, les troubles de la sensibilité, voire des troubles moteurs. La chirurgie, dans ces cas, peut être plus difficile, avec une dissection plus poussée sur les fibres nerveuses. L'espace rétro-péritonéal est alors ouvert, ce qui permet progressivement de disséquer et d'exposer complètement le nerf sciatique dans sa partie proximale. Le nodule ou kyste est progressivement libéré, avec parfois nécessité de dissection intra-fasciculaire et résection des parties lésées.

Lors des infiltrations du plexus sacré ou des racines sacrées, il s'agit le plus souvent d'un engainement ou d'une compression, en raison d'une endométriose pelvienne touchant les paramètres, les nerfs du plexus nerveux autonome, puis par continuité les nerfs somatiques et le péritoine. Des symptômes urinaires notamment de type dysurie, hyperactivité vésicale et autres sont souvent associés en pré-opératoire [39]. Des douleurs génitales (pudendales et glutéales) sont souvent présentes. Les troubles moteurs, notamment du pied, sont peu associés à ce type d'atteinte.

Pour cette atteinte, l'espace rétro-péritonal est également ouvert, puis la dissection est poursuivie sur l'ensemble du tronc lombo-sacré, afin de libérer l'engainement et souvent la fibrose qui peut comprimer ces éléments nerveux, notamment les racines S2, S3 et S4. Dans la plupart des cas, la dissection est plus facile sans atteinte intrinsèque des fibres nerveuses. Une chirurgie pelvienne est souvent associée, avec parfois nécessité de résection paramétriale et/ou digestive.

Il n'existe aucune série randomisée, prospective comparant le traitement médical ou traitement chirurgical.

De même, peu de données sont accessibles en ce qui concerne les récidives, le suivi à long terme et l'intérêt d'un traitement médical à long terme spécifiquement pour cette atteinte.

CONCLUSION :

L'endométriose profonde peut comprimer ou infiltrer les racines sacrées ou le tronc du nerf sciatique, entraînant des symptômes nerveux somatiques (territoire du nerf sciatique ou pudendal) ou végétatifs (vésicaux, colorectaux ou vaginaux) à caractère cyclique.

Quelques séries de cas rapportées par des centres experts observent une efficacité de la chirurgie sur les douleurs (NP4). Les données de la littérature ne permettent pas la comparaison du traitement chirurgical à un traitement médical hormonal administré avant, après ou à la place du traitement chirurgical.

Références

1. Machairiotis, N., *et al.*, Extrapelvic endometriosis: a rare entity or an under diagnosed condition? Diagn Pathol, 2013. 8: p. 194.

2. Siquara De Sousa, A.C., *et al.*, Neural involvement in endometriosis: Review of anatomic distribution and mechanisms. Clin Anat, 2015. 28(8): p. 1029-38.

3. Horton, J.D., *et al.*, Abdominal wall endometriosis: a surgeon's perspective and review of 445 cases. Am J Surg, 2008. 196(2): p. 207-12.

4. Emre, A., *et al.*, Laparoscopic trocar port site endometriosis: a case report and brief literature review. Int Surg, 2012. 97(2): p. 135-9.

5. Bektas, H., *et al.*, Abdominal wall endometrioma; a 10-year experience and brief review of the literature. J Surg Res, 2010. 164(1): p. e77-81.

6. Ding, Y. and J. Zhu, A retrospective review of abdominal wall endometriosis in Shanghai, China. Int J Gynaecol Obstet, 2013. 121(1): p. 41-4.

7. Rivlin, M.E., *et al.*, Leuprolide acetate in the management of cesarean scar endometriosis. Obstet Gynecol, 1995. 85(5 Pt 2): p. 838-9.

8. Channabasavaiah, A.D. and J.V. Joseph, Thoracic endometriosis: revisiting the association between clinical presentation and thoracic pathology based on thoracoscopic findings in 110 patients. Medicine (Baltimore), 2010. 89(3): p. 183-8.

9. Joseph, J. and S.A. Sahn, Thoracic endometriosis syndrome: new observations from an analysis of 110 cases. Am J Med, 1996. 100(2): p. 164-70.

10. Alifano, M., *et al.*, Catamenial and noncatamenial, endometriosis-related or nonendometriosis-related pneumothorax referred for surgery. Am J Respir Crit Care Med, 2007. 176(10): p. 1048-53.

11. Haga, T., *et al.*, Clinical-pathological findings of catamenial pneumothorax: comparison between recurrent cases and non-recurrent cases. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2014. 20(3): p. 202-6.

12. Alifano, M., *et al.*, Catamenial pneumothorax: a prospective study. Chest, 2003. 124(3): p. 1004-8.

13. Alifano, M., *et al.*, Thoracic endometriosis: current knowledge. Ann Thorac Surg, 2006. 81(2): p. 761-9.

14. Hwang, S.M., *et al.*, Clinical features of thoracic endometriosis: A single center analysis. Obstet Gynecol Sci, 2015. 58(3): p. 223-31.

15. Marshall, M.B., *et al.*, Catamenial pneumothorax: optimal hormonal and surgical management. Eur J Cardiothorac Surg, 2005. 27(4): p. 662-6.

16. Leong, A.C., A.S. Coonar, and L. Lang-Lazdunski, Catamenial pneumothorax: surgical repair of the diaphragm and hormone treatment. Ann R Coll Surg Engl, 2006. 88(6): p. 547-9.

17. Nakashima, Y., *et al.*, Catamenial hemoptysis treated by video-assisted thoracic surgery: report of a case. Surg Today, 2011. 41(5): p. 701-3.

18. Kim, C.J., *et al.*, Catamenial hemoptysis: a nationwide analysis in Korea. Respiration, 2010. 79(4): p. 296-301.

19. Chung, S.Y., *et al.*, Computed tomography findings of pathologically confirmed pulmonary parenchymal endometriosis. J Comput Assist Tomogr, 2005. 29(6): p. 815-8.

20. Yisa, S.B., A.A. Okenwa, and R.P. Husemeyer, Treatment of endometriotic catamenial haemoptysis with etonogestrel subdermal implant. BJOG, 2004. 111(4): p. 385-6.

21. Suwatanapongched, T., *et al.*, Thoracic endometriosis with catamenial haemoptysis and pneumothorax: computed tomography findings and long-term follow-up after danazol treatment. Singapore Med J, 2015. 56(7): p. e120-3.

22. Yu, Z., *et al.*, Catamenial hemoptysis and pulmonary endometriosis: a case report. Mt Sinai J Med, 2002. 69(4): p. 261-3.

23. Duyos, I., *et al.*, Management of thoracic endometriosis: single institution experience. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2014. 178: p. 56-9.

24. L'Huillier J, P. and J. Salat-Baroux, [A patient with pulmonary endometriosis]. Rev Pneumol Clin, 2002. 58(4 Pt 1): p. 233-6.

25. Ziedalski, T.M., V. Sankaranarayanan, and R.K. Chitkara, Thoracic endometriosis: a case report and literature review. J Thorac Cardiovasc Surg, 2004. 127(5): p. 1513-4.

26. Nezhat, C., D.S. Seidman, and F. Nezhat, Laparoscopic surgical management of diaphragmatic endometriosis. Fertil Steril, 1998. 69(6): p. 1048-55.

27. Nezhat, C., *et al.*, Multidisciplinary treatment for thoracic and abdominopelvic endometriosis. JSLS, 2014. 18(3).

28. Redwine, D.B., Diaphragmatic endometriosis: diagnosis, surgical management, and long-term results of treatment. Fertil Steril, 2002. 77(2): p. 288-96.

29. Rousset, P., *et al.*, Thoracic endometriosis syndrome: CT and MRI features. Clin Radiol, 2014. 69(3): p. 323-30.

30. Montoriol, P.F., *et al.*, Re: Thoracic endometriosis syndrome: CT and MRI features. Clin Radiol, 2014. 69(5): p. 549-50.

31. Ceccaroni, M., *et al.*, Laparoscopic surgical treatment of diaphragmatic endometriosis: a 7-year single-institution retrospective review. Surg Endosc, 2013. 27(2): p. 625-32.

32. Walch, K., *et al.*, Prevalence and severity of cyclic leg pain in women with endometriosis and in controls - effect of laparoscopic surgery. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2014. 179: p. 51-7.

33. Missmer, S.A. and G.M. Bove, A pilot study of the prevalence of leg pain among women with endometriosis. J Bodyw Mov Ther, 2011. 15(3): p. 304-8.

34. Pacchiarotti, A., *et al.*, Pain in the upper anterior-lateral part of the thigh in women affected by endometriosis:

study of sensitive neuropathy. Fertil Steril, 2013. 100(1): p. 122-6.

35. Possover, M., Laparoscopic management of endopelvic etiologies of pudendal pain in 134 consecutive patients. J Urol, 2009. 181(4): p. 1732-6.

36. Possover, M., T. Schneider, and K.P. Henle, Laparoscopic therapy for endometriosis and vascular entrapment of sacral plexus. Fertil Steril, 2011. 95(2): p. 756-8.

37. Cimsit, C., T. Yoldemir, and I.N. Akpinar, Sciatic neuroendometriosis: Magnetic resonance imaging defined perineural spread of endometriosis. J Obstet Gynaecol Res, 2016. 42(7): p. 890-894.

38. Siquara de Sousa, A.C., *et al.*, Magnetic resonance imaging evidence for perineural spread of endometriosis to the lumbosacral plexus: report of 2 cases. Neurosurg Focus, 2015. 39(3): p. E15.

39. Ballester, M., *et al.*, Evaluation of urinary dysfunction by urodynamic tests, electromyography and quality of life questionnaire before and after surgery for deep infiltrating endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2014. 179: p. 135-40.

40. DeCesare, S.L. and T.R. Yeko, Sciatic nerve endometriosis treated with a gonadotropin releasing hormone agonist. A case report. J Reprod Med, 1995. 40(3): p. 226-8.

41. Fedele, L., *et al.*, Phantom endometriosis of the sciatic nerve. Fertil Steril, 1999. 72(4): p. 727-9.

42. Possover, M. and V. Chiantera, Isolated infiltrative endometriosis of the sciatic nerve: a report of three patients. Fertil Steril, 2007. 87(2): p. 417 e17-9.

43. Ceccaroni, M., *et al.*, Laparoscopic nerve-sparing transperitoneal approach for endometriosis infiltrating the pelvic wall and somatic nerves: anatomical considerations and surgical technique. Surg Radiol Anat, 2010. 32(6): p. 601-4.

22. Stratégies et prise en charge chirurgicale de l'endométriose

RPC CNGOF-HAS 2017

Abstract

Le texte présente les données issues des études de bon niveau de preuve concernant la prise en charge des principales localisations de l'endométriose. Le traitement chirurgical des lésions d'endométriose pelvienne minime à modérée réduit les douleurs chez les patientes symptomatiques et augmente la probabilité de grossesse spontanée chez les patientes infertiles (NP1) ; par conséquent, il est recommandé dans ces deux indications (Grade A). Le traitement chirurgical peut être proposé en cas d'endométriomes ovariens de plus de 20 mm de diamètre chez les patientes symptomatiques (NP3). Dans ces cas, la kystectomie permet un taux de grossesse meilleur que l'ablation au courant bipolaire (NP2), et un taux de récidive inférieur par rapport à l'ablation au courant bipolaire ou au laser (NP2). La technique ablative par coagulation bipolaire des endométriomes n'est pas recommandée (Grade B). En raison de son efficacité sur les douleurs et l'infertilité, la chirurgie peut être proposée aux patientes symptomatiques atteintes d'endométriose colorectale (NP2). Chez ces patientes, la voie laparoscopique augmente la probabilité de conception spontanée par rapport à la laparotomie (NP2). La résection rectale segmentaire augmente le risque de sténose postopératoire du tube digestif nécessitant des gestes complémentaires, par rapport aux techniques plus conservatrices (*shaving* et exérèse rectale discoïde ; NP2). Pour les endométrioses responsables d'une infiltration du rectum de plus de 20 mm, les techniques conservatrices n'apportent pas un bénéfice significatif en termes de préservation de la fonction digestive (NP2). En raison du risque de fistule digestive, il n'est pas recommandé d'utiliser des barrières anti-adhérentielles au décours d'une chirurgie pour endométriose profonde comportant une anastomose digestive, lorsque les barrières sont appliquées autour de l'anastomose (Grade C). D'autres recommandations concernant la prise en charge des formes variées d'endométriose sont formulées, mais elles sont basées sur des données issues d'études de faible niveau de preuve.

Mots clés : endométriose ; chirurgie ; cœlioscopie ; endométriose profonde ; endométriome.

Keywords *: endometriosis ; surgery; laparoscopy ; deep endometriosis ; endometrioma*.

Le texte présente les éléments de la stratégie de la prise en charge de l'endométriose chirurgicale qui sont recommandées sur la base d'études de bon niveau de preuve existantes dans la littérature en mars 2017. Les différentes localisations de l'endométriose seront traitées séparément, avec la mention que, dans la pratique clinique, ces localisations sont le plus souvent associées.

Endométriose pelvienne minime à modérée

La chirurgie de l'endométriose pelvienne minime à modérée réduit les douleurs à court et moyen terme (NP1) ; par conséquent, **il est recommandé de traiter de manière complète les lésions d'endométriose lorsqu'elles sont découvertes lors d'une cœlioscopie d'exploration pour des douleurs abdomino-pelviennes (Grade A).** Les techniques d'exérèse et de destruction ont des efficacités comparables en termes d'amélioration des douleurs (NP2).

En cas de découverte d'une endométriose minime à modérée chez une patiente infertile, le traitement des lésions par exérèse ou destruction, associé à l'adhésiolyse, permet une augmentation du taux de grossesses spontanées (NP1).

L'utilisation des barrières anti-adhérentielles permet une réduction des scores d'adhérences postopératoires (NP2) ; en revanche, le bénéfice clinique en termes de réduction du risque de douleurs ou d'infertilité n'a pas été encore démontré par des études cliniques de bon niveau de preuve.

Endométriome ovarien

La chirurgie des endométriomes ovariens peut réduire la réserve ovarienne (NP2) par l'exérèse ou la destruction du parenchyme ovarien entourant le kyste, avec de possibles effets négatifs sur la fertilité postopératoire (NP3). Ce risque est majoré en cas d'endométriomes volumineux, récidivants ou bilatéraux (NP3). Quand un traitement chirurgical est décidé, la voie d'abord cœlioscopique est associée à une réduction des complications postopératoires, des douleurs postopératoires, de la durée d'hospitalisation et du coût, par rapport à la laparotomie (NP1). **Par conséquent, la voie d'abord cœlioscopique est recommandée pour le traitement des endométriomes (Grade B).** En raison de la persistance ou de la récidive rapide des douleurs et des endométriomes (NP3), **l'attitude expectative ou la ponction échoguidée simple ne sont pas recommandées en première intention chez les femmes douloureuses et en dehors d'une prise en charge en AMP (Grade C).** En raison d'un taux réduit de récidive des kystes par rapport à la ponction simple (NP3), **la sclérothérapie à l'éthanol peut être proposée chez les patientes présentant des endométriomes récidivants ou prises en charge en AMP (Grade C).**

L'endométriose ovarienne est très rarement isolée (NP3) et le risque de récidive augmente en cas de chirurgie incomplète (NP3). **La recherche d'autres localisations pelviennes est justifieé lors de la prise en charge chirurgicale des endométriomes chez les femmes symptomatiques (Grade C).**

En raison des résultats inférieurs en termes de grossesses postopératoires et de récidives des endométriomes (NP1), **la technique destructive par coagulation bipolaire des endométriomes n'est pas recommandée (Grade B).** Il manque des études de bon niveau de preuve comparant la kystectomie à la destruction au laser ou à l'énergie plasma pour recommander ces techniques en remplacement de la kystectomie.

Endométriose profonde infiltrant la vessie

La prise en charge chirurgicale des lésions d'endométriose vésicale par cystectomie partielle est efficace à long terme sur la diminution des symptômes douloureux et sur le risque de récidive avec un faible taux de complications sévères (NP3). **Par conséquent, le traitement chirurgical peut être proposé chez les patientes symptomatiques (Grade C).** L'efficacité du traitement médical en remplacement ou en association avec la chirurgie vésicale n'a pas été spécifiquement étudiée (NP4).

Concernant la chirurgie de l'endométriose vésicale, **aucune voie d'abord chirurgicale (laparotomie, cœlioscopique traditionnelle ou cœlioscopique robot assistée) ne peut être préférentiellement recommandée en termes de faisabilité (Grade C).** En revanche, **la résection d'un nodule d'endométriose vésicale uniquement par voie transurétrale n'est pas recommandée (Grade C),** puisqu'elle ne concerne que la partie intravésicale de la lésion et non pas l'infiltration adjacente du myomètre ou des ligaments ronds, et expose ainsi à un taux plus élevé de récidive (NP3).

Les données actuelles issues de séries de patientes traitées chirurgicalement pour une endométriose vésicale ne permettent pas de conclure sur l'impact spécifique de la cystectomie partielle sur la fertilité (NP4).

Endométriose profonde des uretères

La prise en charge chirurgicale des lésions d'endométriose urétérale par des techniques conservatrices (urétérolyse) ou radicales (résection urétérale avec anastomose termino-terminale ou résection urétérale et réimplantation vésicale) est efficace sur la diminution des symptômes douloureux, de la dilatation des voies urinaires supérieures et sur le risque de récidive avec un faible taux de complications sévères (NP3). Les données de la littérature ne permettent pas de formuler des recommandations sur les indications des différentes techniques : urétérolyse, résection urétérale avec anastomose urétéro-urétérale et résection urétérale avec réimplantation urétérale. **En cas de recours éventuel aux techniques radicales, une prise en charge par une équipe chirurgicale multidisciplinaire (gynécologique et urologique) est recommandée (Accord professionnel).** Les données sont insuffisantes pour préciser la surveillance après chirurgie de l'endométriose urétérale.

Endométriose profonde infiltrant le colon et le rectum

Pour les patientes ayant une endométriose colorectale, la voie d'abord cœlioscopique est aussi efficace que la laparotomie pour l'amélioration des dyschésies et de la qualité de vie postopératoires (NP2). La voie d'abord cœlioscopique permet une réduction de la consommation de morphiniques, des pertes sanguines, des complications postopératoires graves ainsi qu'une amélioration des résultats en termes de fertilité spontanée postopératoire (NP2). **La voie cœlioscopique est à choisir préférentiellement par rapport à la laparotomie pour la prise en charge chirurgicale des patientes ayant une endométriose colorectale (Grade B).**

La chirurgie pour endométriose colorectale améliore l'intensité des symptômes gynécologiques, digestifs et généraux, ainsi que la qualité de vie évaluée à l'aide de questionnaires de qualité de vie généraux ou spécifiques, sans que l'on puisse présager de la durée de cette efficacité (NP2) ; **par conséquent, la chirurgie pour endométriose colorectale peut être proposée chez les patientes symptomatiques (Grade C).** Les données de la littérature ne permettent pas la comparaison du traitement chirurgical à un traitement médical hormonal administré avant, après ou à la place du traitement chirurgical.

Les techniques de *shaving* rectal, de résection antérieure discoïde et de résection segmentaire sont les trois techniques utilisées pour l'exérèse chirurgicale d'une endométriose colorectale (NP2). **La chirurgie de l'endométriose colorectale expose à un risque de complications postopératoires sévères (NP3), dont les patientes doivent être informées avant la chirurgie (Accord professionnel).** En cas de traitement chirurgical d'une endométriose colorectale, la réalisation d'une technique chirurgicale conservatrice (*shaving* ou résection discoïde) pourrait diminuer le risque de complications postopératoires et améliorer les scores de qualité de vie gastro-intestinale par rapport à la résection segmentaire, au prix d'un risque de récidive probablement supérieur (NP3). En revanche, pour les nodules infiltrant le rectum sur plus de 20 mm de longueur, la fonction rectale postopératoire est comparable chez les femmes opérées par résection segmentaire du rectum ou par une technique conservatrice (NP2). Néanmoins, la résection segmentaire augmente le risque de sténose postopératoire symptomatique nécessitant une prise en charge chirurgicale ou endoscopique supplémentaire (NP2).

Dans le cadre de la chirurgie de l'endométriose du bas rectum (< 5 cm de la ligne pectinée) par résection discoïde ou segmentaire, surtout en cas de colpectomie associée, le risque de fistule recto-vaginale augmente par rapport aux localisations plus hautes (NP4). Dans ce cas, et dans le but de réduire les complications liées à la survenue d'une fistule, **la réalisation d'une dérivation digestive temporaire (iléostomie ou colostomie) doit être discutée et la patiente doit recevoir une information et une éducation pré-opératoire adaptée (Accord professionnel).** En raison de l'absence d'études de haut niveau de preuve suffisant chez des patientes porteuses d'endométriose colorectale, une recommandation de grade plus élevé concernant la réalisation

systématique d'une stomie ne peut pas être formulée. En chirurgie rectale pour cancer, dans cette situation de résection basse, la réalisation d'une stomie est l'usage habituel.

En cas d'endométriose profonde avec atteinte colorectale, la réalisation d'une chirurgie incomplète laissant en place la lésion digestive augmente le taux de récidive des douleurs postopératoires et diminue le taux de grossesses postopératoires (NP3). **Lorsque le traitement chirurgical est décidé, la résection des lésions pelviennes devrait être aussi complète que possible (Grade C).**

L'application de barrières anti-adhérentielles lors d'une chirurgie abdomino-pelvienne comportant une anastomose digestive favorise la survenue de complications postopératoires graves, dans des études randomisées qui n'incluaient pas spécifiquement des patientes opérées pour une endométriose colorectale (NP1). **Il n'est pas recommandé d'utiliser des barrières anti-adhérentielles autour de l'anastomose digestive au décours d'une chirurgie pour endométriose profonde (Grade C).**

Le taux global de grossesses après chirurgie colorectale (par conception spontanée ou par FIV) est comparable à celui obtenu par FIV chez les patientes non opérées (NP4). En revanche, chez les patientes opérées, 30 à 50 % des grossesses sont obtenues par conception spontanée (NP3). Une étude prospective non randomisée incluant des patientes avec endométriose recto-vaginale montre un taux de grossesses par FIV plus élevé chez les patientes opérées par rapport aux patientes prises en charge en AMP sans être opérées (NP3). Il n'y a pas, à ce jour, de données issues d'études comparatives randomisées qui permettent de recommander formellement la chirurgie ou la FIV de première ligne chez les patientes avec endométriose colorectale et désir de grossesse, en dehors du contexte des douleurs.

Efficacité de l'hystérectomie conservatrice ou avec annexectomie bilatérale

La résection des lésions d'endométriose associée à l'hystérectomie, avec ou sans annexectomie bilatérale, pourrait diminuer le taux de récidive et de réinterventions par rapport à la résection seule des lésions d'endométriose (NP4). **Chez les femmes sans désir de grossesse, l'hystérectomie avec ou sans annexectomie bilatérale peut être proposée dans le but de réduire le risque des récidives (Accord professionnel).** En tenant compte des effets défavorables multiples de la ménopause précoce sur l'espérance et la qualité de la vie (NP2), **la conservation ovarienne doit être discutée avec la patiente en cas d'hystérectomie pour endométriose profonde (Accord professionnel).**

L'utilisation d'un traitement hormonal de la ménopause (THM) ne semble pas augmenter les symptômes d'endométriose après castration chirurgicale (NP3) ; **par conséquent, le THM n'est pas contre-indiqué chez les femmes ménopausées opérées d'une endométriose (Grade C).**

Endométriose extrapelvienne : pariétale, diaphragmatique, thoracique

Les lésions d'endométriose pariétale sont le plus souvent secondaires à une chirurgie sur l'utérus (césariennes, hystérectomies, myomectomies) ou peuvent apparaître *de novo* (au niveau de l'ombilic, ou du canal inguinal). Compte tenu de la prévalence de l'atteinte pelvienne associée (50 à 80 %) (NP3), **une consultation avec un gynécologue en cas de découverte d'endométriose thoracique est conseillée (Grade C).** En raison d'un effet favorable sur les douleurs (NP3), **le traitement chirurgical peut être proposé chez les patientes symptomatiques porteuses d'une endométriose pariétale, thoracique ou diaphragmatique (Grade C).** Les données de la littérature ne permettent pas la comparaison du traitement chirurgical à un traitement médical hormonal administré avant, après ou à la place du traitement chirurgical.

Endométriose des racines nerveuses et du nerf sciatique

L'endométriose profonde peut comprimer ou infiltrer les racines sacrées ou le tronc du nerf sciatique, entraînant des symptômes nerveux somatiques (territoire du nerf sciatique ou pudendal) ou végétatifs (vésicaux, colorectaux ou vaginaux) a caractère cyclique (NP3). En raison de quelques séries de cas rapportées par des centres experts qui observent une efficacité de la chirurgie sur les douleurs (NP3), **la chirurgie de l'endométriose des racines nerveuses et du nerf sciatique peut être proposée par les chirurgiens expérimentés dans cette localisation (Grade C).** Les données de la littérature ne permettent pas la comparaison du traitement chirurgical à un traitement médical hormonal administré avant, après ou à la place du traitement chirurgical.

Les techniques de *nerve sparing* dans la chirurgie de l'endométriose profonde

En l'absence d'envahissement ou d'engainement des nerfs par l'endométriose, les techniques de préservation des nerfs pelviens végétatifs améliorent la fonction mictionnelle postopératoire (NP3). **La connaissance anatomique et l'identification des nerfs végétatifs pelviens lors d'une chirurgie pour endométriose profonde sont recommandées dans le but d'améliorer les résultats fonctionnels postopératoires (Grade C).**

23. Prise en charge de l'infertilité en première intention hors FIV

RPC CNGOF HAS 2017

Performances du traitement médical ? Performances de la stimulation ovarienne?

Section assistance médicale à la procréation

Introduction

La prise en charge en première intention, hors fécondation *in vitro* (FIV), de l'infertilité associée à l'endométriose ne fait pas l'objet d'un consensus dans les différentes publications ainsi que dans les recommandations issues des sociétés savantes.

Les places respectives d'une attitude expectative, de la stimulation ovarienne et des inséminations intra-utérines (IIU) sont principalement guidées par la stratégie définie au sein de chaque centre d'Assistance médicale à la procréation (1) et par la classification de l'*American Society Reproductive Medicine* (ASRM) de l'endométriose.

L'objectif de ce chapitre est de faire une revue de la littérature sur les indications et performances de chaque traitement hors FIV en première intention

Recherche documentaire

La recherche bibliographique a été limitée aux publications en langue anglaise et française. Elle a porté sur la période de janvier 1990 à mars 2017. Elle a été effectuée sur la base de données *Medline / Pubmed* avec les mots clés suivants : « *endometriosis* » [and] « *infertility or fertility* » [and] « *hormonal medical treatment* », « *endometriosis* » [and] « *infertility or fertility* » [and] « *ovarian stimulation or super ovulation* », « *endometriosis* » [and] « *infertility or fertility* » [and] « *intra uterine insemination* », « *endometriosis* » [and] « *infertility or fertility* » [and] « *post operative treatment or management* », « *endometriosis* » [and] « *infertility or fertility* » [and] « *post operative pregnancy* », « *endometriosis* » [and] « *infertility or fertility* » [and] « *non-ART pregnancy* ».

Les populations d'intérêt étaient les femmes infertiles avec au moins un diagnostic coelioscopique d'endométriose pour le phénotype d'endométriose péritonéale superficielle, et/ou un diagnostic par imagerie pour les phénotypes endométriomes et lésions pelviennes profondes infiltrantes.

Les cas rapportés, les avis d'experts, les chapitres de livres et les résumés seuls ont été exclus de l'analyse.

Limites méthodologiques de l'analyse de la littérature

A. Constat

Il existe une forte hétérogénéité des patientes incluses (type de lésions, sévérité) dans les études, ce qui limite la validité externe des résultats concernant la prise en charge de l'infertilité, quelle que soit la stratégie choisie (expectative de durée variable, stimulation ovarienne avec ou sans insémination intra-utérine (IIU)) (2-3).

- Toutes les patientes n'ont pas bénéficié d'une évaluation tubo-péritonéale complète, qui est souhaitable, avant de décider de la stratégie thérapeutique (4-5) ;
- Il n'est pas précisé de façon constante si les patientes ont bénéficié d'un traitement chirurgical complet des lésions d'endométriose. Or, le traitement complet des lésions a été considéré comme un facteur prédictif de grossesse hors FIV (6-12) ;
- La classification ASRM (13) est utilisée par la majorité des auteurs, des conférences de consensus européennes (14) ou nord-américaines (15) pour guider la stratégie thérapeutique hors FIV de l'infertilité associé à l'endométriose. Toutefois, cette dernière n'est pas corrélée au pronostic de fertilité, d'après la *World Endometriosis Society* (16-18) ;
- Le facteur utérin n'est jamais pris en compte : myome (19-20), adénomyose (21-23), malformations utéro-annexielles, par exemple (24-27) ;
- Le critère de jugement principal est l'obtention d'une grossesse et non la survenue d'une naissance vivante.

B. Prérequis à l'utilisation des inséminations intra-utérines et des stimulations ovariennes

- Les règles de préparation spermatique en vue d'IIU pour indication masculine doivent être respectées (nombre de spermatozoïdes mobiles dans l'éjaculât > 5 millions et TMS > 1 million avec mobilité « a » > 5 %) (6). Or, ceci n'est pas toujours précisé dans les études s'intéressant à la prise en charge des patientes endométriosiques ;
- Il est rappelé que le principal facteur prédictif de la performance d'un traitement par stimulation ovarienne ou IIU est la réponse multifolliculaire à la stimulation ovarienne (28-30). Or, ceci n'est pas toujours précisé dans les études ;
- Les taux de grossesse des inséminations intra-utérines sont meilleurs en cas d'association à une stimulation ovarienne (31-34) ;
- Le protocole de stimulation utilisé dans les études anglo-saxonnes est le plus souvent le citrate de clomifène. Or, celui-ci n'est pas recommandé pour des patientes normo-ovulantes. De plus, les taux de grossesse semblent moins bons qu'avec l'utilisation des gonadotrophines (6, Gunn FS 2016, 35-36).

C. Prérequis à la lecture de ces recommandations

- *En cas d'endométriose péritonéale superficielle,* la cœlioscopie étant le seul examen permettant le diagnostic, ces recommandations ne traiteront pas de l'intérêt de l'exploration cœlioscopique dans le bilan d'infertilité. La stratégie thérapeutique de la prise en charge hors FIV sera considérée comme postopératoire (37-41) ;
- *En cas d'endométriome, ou d'endométriose sous-péritonéale profonde postérieure ou antérieure, avec ou sans atteinte digestive*, en l'absence de cœlioscopie réalisée, le diagnostic sera considéré à partir du bilan d'imagerie (Chapitre RPC concerné). La stratégie thérapeutique de la prise en charge hors FIV pourra donc être considérée à l'issue du bilan d'imagerie ou en postopératoire si une cœlioscopie a été réalisée dans les cas d'endométriomes ou de lésions pelviennes profondes infiltrantes ;
- Le facteur utérin (42-43), la réserve ovarienne (44) et le caractère complet de la chirurgie seront considérés comme compatibles avec la prise en charge hors FIV de l'infertilité associée à une endométriose ;
- En cas d'infertilité associée à une endométriose, le phénotype de l'atteinte endométriosique, le stade ASRM et le traitement proposé seront discutés afin de pouvoir refléter au mieux la diversité des situations cliniques (45-46).

RÉSULTATS

A. Traitement médical : justification d'un traitement anti-gonadotrope pour la fertilité.

Une revue de la cochrane database a inclus 18 études rapportant le taux de grossesse après un traitement anti-gonadotrope administré en postopératoire. Quel que soit le type de traitement utilisé (agoniste de la GnRH, contraception orale combinée ou progestative, danazol), aucune différence n'a été observée entre ces traitements par comparaison à l'absence de traitement sur le taux de grossesses ou de naissances vivantes (47).

Néanmoins, les données sont limitées aux endométrioses péritonéales superficielles, ou minimes à légères selon la classification ASRM. Aucune donnée n'est disponible en cas de maladie plus sévère. De plus, 14 des 18 études ont été publiées avant 2000, ce qui limite l'évaluation d'éventuels nouveaux traitements.

Un traitement anti-gonadotrope chez une patiente endométriosique infertile ne peut pas être recommandé afin d'augmenter les chances de grossesses hors FIV (Grade A).

B. Traitement médical : justification d'un traitement anti-gonadotrope en postopératoire pour la fertilité

En cas de chirurgie pour endométriose et infertilité, le bénéfice d'un traitement anti-gonadotrope a fait l'objet d'une méta-analyse en 2004 par Yap *et al.* (48). Huit études ayant étudié le taux de grossesse en cas de traitement anti-gonadotropes postopératoire ont été incluses (soit 420 patientes). Aucune différence n'a été observée, quel que soit le type de traitement anti-gonadotrope postopératoire administré (agoniste de la GnRH ou œstroprogestatif ou progestatif seul) sur le taux de grossesse (RR 0,84, IC 95 % 0,59-1,18).

Un traitement anti-gonadotrope postopératoire chez une patiente endométriosique operée et infertile ne peut pas être recommandé afin d'augmenter les chances de grossesse hors FIV (Grade A).

C. Traitement médical : justification d'une attitude expectative (conception spontanée), ou stimulation ovarienne ou insémination intra-utérine

1. Quelle(s) patiente(s) infertile(s) avec une endométriose prouvée peut(vent) bénéficier d'une prise en charge hors FIV comprenant l'expectative, une stimulation ovarienne et/ou des inséminations intra-utérines ?

- *Lorsqu'une cœlioscopie a été réalisée* et qu'il a été mis en évidence une endométriose, l'*Endometriosis Fertility Index* (EFI) peut être utilisé afin d'identifier les patientes ayant un bon pronostic de fertilité hors FIV. Il s'agit du premier score intégrant des critères anamnestiques et opératoires pour la prise en charge de l'infertilité associée à l'endométriose. En effet, l'EFI est le seul score ayant bénéficié d'une validation interne et externe (12;43;49-51) pour l'évaluation et la corrélation avec un pronostic de fertilité hors FIV (comprenant l'expectative, la stimulation ovarienne, avec ou sans IIU) à l'issue de la chirurgie.

Les courbes de survie de Kaplan-Meyer montrent une relation statistiquement significative entre le score EFI et la probabilité de grossesse hors FIV à 12 mois (12;43;49-5). Les critères anamnestiques choisis et inclus sont des facteurs pronostiques indépendamment associées à l'obtention d'une grossesse hors FIV : l'âge, la durée d'infertilité et l'antécédent de conception naturelle.

À l'inverse, le score ASRM (score uniquement descriptif de l'endométriose), jusque-là utilisé dans les algorithmes de prise en charge, a de nombreuses faiblesses, en particulier dans la

reproductibilité des lésions atteignant le Douglas ainsi que les adhérences péri-annexielles (16;45;52-57). De plus, il n'est pas corrélé au pronostic de fertilité hors FIV.

La reproductibilité du score EFI n'a pas encore fait l'objet de publications indiscutables. Cependant, dans une série évaluant la validité externe du score, le calcul du score EFI a été effectué en aveugle par deux gynécologues, puis comparé. Une bonne reproductibilité a été retrouvée, avec une différence de moins de 1 % (12).

Bien que ce score n'intègre pas la réserve ovarienne, et que son utilisation après chirurgie d'une endométriose sévère profonde (que celle-ci ait été complète ou incomplète) soit moins étudiée, il s'agit, à l'heure actuelle, du seul outil validé en interne et en externe sur différente populations de femmes infertiles, et sur plusieurs continents (nord-américain, Asie, Europe) (12-43-51) dans l'évaluation du pronostic de grossesse postopératoire hors FIV. De plus, il permettrait d'aider le clinicien pour choisir la durée (expectative, nombre de cycles stimulés) de la prise en charge médicale postopératoire avant un passage en FIV.

À l'issue d'une chirurgie chez une patiente infertile, l'utilisation de l'*Endometriosis Fertility Index* plutôt que la classification ASRM est recommandée pour déterminer la stratégie en vue de l'obtention d'une grossesse (Grade C).

- *Lorsqu'aucune cœlioscopie n'a été réalisée*, seules les lésions ovariennes, pelviennes profondes, digestives ou urinaires peuvent être diagnostiquées. Cependant, aucune donnée concernant les performances du traitement médical dans ce contexte de diagnostic d'imagerie sans cœlioscopie n'est disponible.

2. Performances des stimulations ovariennes

En cas d'endométriose, la fécondité est réduite, quel que soit le stade ASRM (58-59).

Le rationnel de l'utilisation des stimulations ovariennes en cas d'endométriose associée à une infertilité repose sur l'observation expérimentale d'une altération de la folliculogénèse (60-61), de la stériodogénèse (62), et d'un trouble clinique de l'ovulation (anovulation, syndrome du follicule lutéinisé non rompu) survenant plus fréquemment en cas d'endométriose pelvienne ou d'endométriome (63-66).

- ***Études prospectives randomisées***

- *En cas d'endométriose minime à modérée (stade I-II de la classification ASRM)*

Une seule étude randomisée, incluant 49 patientes, a comparé le recours aux gonadotrophines (trois cycles) à l'expectative (6 mois) après un traitement chirurgical par cœlioscopie. Quinze grossesses au total sont survenues, sans différence significative entre les deux groupes (37,5 % *versus* 24 %). Néanmoins, la fécondité par cycle était significativement plus grande dans le groupe stimulation (0,15 % *versus* 0,045, $p < 0,05$) (67).

Trois études randomisées contrôlées ont comparé l'utilisation de la pentoxifylline à un placebo après chirurgie pour endométriose chez des femmes infertiles. Une étude a observé un taux de grossesse plus élevé dans le groupe pentoxifylline après 6 mois de suivi (28 % *versus* 14 %) (68). En revanche, deux autres études n'ont pas retrouvé de différences significatives après une durée de suivi de 6 (39,5 % *versus* 35,6 %) (69) et 12 mois (31 % *versus* 18,5 %) (70), respectivement.

- Aucune étude prospective randomisée n'a été effectuée en cas d'endométriome ou de lésions pelviennes profondes infiltrantes.

- ***Études rétrospectives et méta-analyse***

- *En cas d'endométriose péritonéale superficielle (stade I-II de la classification ASRM)*

Une méta-analyse ancienne de 45 études publiée en 1998 (incluant à la fois des séries prospectives randomisées et rétrospectives contrôlées) (71) a comparé l'efficacité de divers traitements de l'infertilité au sein de populations mélangeant infertilité inexpliquée et endométriose minime (stade I) à légère (stade II). Les taux de grossesse par cycle initié en cas d'expectative, de stimulation par citrate de clomifene, et gonadotrophines étaient respectivement de 4,1 %, 5,6 % et 7,7 %. La durée de suivi était, en revanche, variable selon les études.

Une autre étude rétrospective de faible niveau de preuve a également observé un bénéfice de la stimulation ovarienne après traitement chirurgical d'une endométriose superficielle (72). Dans cette étude, 128 patientes ont été opérés, 36 patientes ont été enceintes en postopératoire En cas de stimulation ovarienne, le taux de grossesse était augmenté (RR 1,42, IC 95 % : 1,02-2,05)

Une seule étude a analysé, de façon rétrospective, le bénéfice de la stimulation ovarienne selon le phénotype d'endométriose. Dans cette étude, 315 patientes infertiles avec une endométriose péritonéale superficielle (quelle que soit son étendue) ont été opérées. Les facteurs prédictifs de grossesses hors FIV en postopératoire ont été analysés. Le recours à une stimulation ovarienne en postopératoire augmentait par 2,5 la probabilité de grossesse (OR ajusté 2,5, IC 95 % 1,53-4,07) (73).

- Aucune étude rétrospective n'a été effectuée en cas d'endométriome ou de lésions pelviennes profondes infiltrantes.

Au total, *seule une étude bien conduite, mais comprenant de faibles effectifs, a observé un bénéfice lié à la stimulation ovarienne après chirurgie. Bien qu'il n'existe pas d'études spécifiques en cas d'endométriose comparant les différents protocoles de stimulation, par analogie avec la prise en charge de l'infertilité inexpliquée (35) et selon les RPC du CNGOF 2010 (6), l'utilisation des gondatrophines semble supérieure au citrate de clomifène. Le létrozole ou la pentoxifylline n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.*

Dans le cadre de la prise en charge hors FIV d'une endométriose minime à légère supposée péritonéale superficielle d'après la classification ASRM, et prouvée après cœlioscopie, l'utilisation d'une stimulation ovarienne en postopératoire peut être envisagée (Grade C). Le recours aux gonadotrophines en première intention est préférable (Grade B).

3. Performances des inseminations intra-utérines

Le rationnel de l'utilisation des inséminations intra-utérines est le même que celui de la stimulation ovarienne. Les résultats des inséminations intra-utérines en cas d'endométriose ne semblent pas inférieurs à ceux concernant les patientes ayant une infertilité inexpliquée, en particulier lorsque l'endométriose a été préalablement traitée (74). Les publications sur l'efficacité des IIU en cas d'endométriose sont plus nombreuses que celles sur les stimulations ovariennes, probablement en raison d'un biais de pratique anglo-saxonne. Cependant, le nombre d'études comparant la réalisation d'IIU à l'absence de traitement est peu élevé.

- ***Études prospectives randomisées***

- En cas d'endométriose péritonéale superficielle (stade I-II de la classification ASRM)

Deux études randomisées contrôlées ont comparé l'efficacité des IIU associées une stimulation ovarienne à l'absence de traitement après un traitement chirurgical d'une endométriose minime à légère.

Dans une première étude publiée en 1991, 67 patientes ont été randomisés entre IIU avec citrate de clomifène et expectative. La durée de suivi était de trois cycles (stimulés ou spontanés). Le taux de grossesse par cycle était significativement supérieur en cas de stimulation avec IIU (9,45 % *versus* 3,3 %) (75).

Dans une seconde étude, 103 patientes ont été randomisées (53 avec IIU associées aux gonadotrophines et 50 sans traitement). La durée de suivi était de quatre cycles (stimulés ou spontanés). Le taux de naissance vivante était 5,6 fois supérieur après traitement (11 % *versus* 2 %, OR 5,6 IC 95 % 1,8-17,4) (76).

- Aucune étude prospective n'a été effectuée en cas d'endométriome ou de lésions pelviennes profondes infiltrantes.

- ***Études rétrospectives et méta-analyse***

- En cas d'endométriose péritonéale superficielle (stade I-II de la classification ASRM)

Dans la méta-analyse publiée en 1998 (69), 45 études (incluant à la fois des séries prospectives randomisées et rétrospectives contrôlées) ont été analysées afin de comparer l'efficacité de la stimulation ovarienne à une attitude expectative au sein de populations incluant infertilité inexpliquée et endométriose minime (stade I) à légère (stade II) selon la classification ASRM. Les taux de grossesse par cycle initié en cas d'IIU seules, d'IIU associées au citrate de clomifène, et d'IIU associées aux gonadotrophines étaient respectivement de 3,8 %, 8,3 % et 17,1 % ($p < 0,05$).

Depuis cette méta-analyse, plusieurs études rétrospectives de méthodologies et de résultats variables ont étudié les résultats des IIU en cas d'endométriose. Les taux de grossesses cumulées varient entre 18 et 78 % (77-78). Cependant, dans ces études, la comparaison intéressait le plus souvent deux protocoles de stimulation différents, plutôt qu'une attitude opposant l'expectative sans traitement.

Deux études rétrospectives ont comparé le bénéfice des IIU à l'absence de traitement. Ghandhi *et al.* ont analysé 96 patientes après chirurgie pour endométriose (79). Quel que soit le stade de l'endométriose, l'utilisation d'IIU avec stimulation ovarienne n'améliorait pas les taux de grossesse. Néanmoins, plusieurs biais limitent ces résultats. Dans cette étude, les patientes étaient stimulées par du létrozole ou du citrate de clomifène, ce qui ne correspond pas au meilleur choix de traitement en cas d'IIU. De plus, aucune donnée sur la stimulation (nombre de follicules recrutés, durée des cycles) ou sur la cœlioscopie (phénotype de la maladie, score tubaire, type de traitement effectué) n'est disponible.

Une analyse rétrospective récente des facteurs prédictifs de grossesses hors FIV en cas d'endométriose péritonéale superficielle traitée par cœlioscopie a montré que le recours à une stimulation ovarienne avec ou sans IIU, en postopératoire, augmentait les chances de grossesse par comparaison avec l'expectative (49,2 % *versus* 26,7 %), sans différences cependant entre gonadotrophines seules et gonadotrophines et IUI (22 % *versus* 27,2 %) (73).

Dans une étude publiée en 1997, Isaksson *et al.* ont étudié le taux de grossesse selon que les patientes (70 au total) aient bénéficié d'une insémination associée à une stimulation ou d'une stimulation seule. Le nombre de cycles maximum était de quatre. Aucune différence n'a été observée entre IIU et stimulation contre stimulation seule (7,7 % *versus* 10,7 %) (80).

- Aucune étude rétrospective n'a été effectuée en cas d'endométriome ou de lésions pelviennes profondes infiltrantes.

- ***Faut-il-associer une stimulation en cas d'insémination intra-utérine pour endométriose ? Comment stimuler les ovaires ?***

- En cas d'endométriose péritonéale superficielle (stade I-II de la classification ASRM)

La majorité des études incluant à la fois des patientes ayant une infertilité inexpliquée et des endométrioses minimes à légères retrouvent un bénéfice à l'association d'une stimulation avec la réalisation d'une IIU (52).

Concernant le type de stimulation associé en cas d'insémination intra-utérine, l'utilisation de gonadotrophines semble préférable (78).

- En cas d'endométriome ou de lésions pelviennes profondes

Très peu d'études n'ont concerné que des patientes endométriosiques avec un stade III-IV pour la question IIU seules ou associées à une stimulation. Une étude rétrospective récente a comparé 20 patientes bénéficiant d'IIU avec stimulation à 45 patientes bénéficiant d'IIU seules (80). La durée de suivi était de trois cycles. Bien que le nombre de patientes soit faible et que les données sur le traitement chirurgical lors de la cœlioscopie ne soient pas détaillées, les auteurs observent plus de grossesses dans le groupe IIU avec stimulation (40 % *versus* 15,6 %, $p < 0,05$).

Dans cette étude, les auteurs suggèrent également un bénéfice sur le taux de grossesse avec l'utilisation d'agoniste de la GnRH lors du protocole d'insémination intra-utérine. Cependant, le caractère rétrospectif, le faible nombre de patientes, l'absence de données sur la stimulation, et l'absence de données sur le type de lésions ainsi que la qualité du traitement chirurgical limitent la validité externe de ces résultats.

- ***Combien de cycles doivent être effectués ?***

- En cas d'endométriose péritonéale superficielle (stade I-II de la classification ASRM)

Une première étude prospective, ayant inclus des patientes avec endométriose minime à légère et des patientes avec une infertilité inexpliquée, a étudié les taux de grossesses cumulées selon que les patientes aient bénéficié de un à trois cycles ou de quatre à six cycles. Chez les patientes ayant bénéficié de un à trois cycles puis d'une FIV, le taux de grossesse par cycle était de 39,2 %, contre 5,6 % pour les patientes ayant bénéficié jusqu'à six cycles d'inséminations ($p < 0,01$). Les auteurs concluent qu'un recours à la fécondation *in vitro* devrait être envisagé après l'échec de trois cycles stimulés (82).

Une étude rétrospective en 2002 n'ayant inclus que des patientes endométriosiques a également étudié le taux de grossesse par cycle après IIU associées à une stimulation ovarienne. Le taux de grossesse par cycle diminue de façon significative au-delà du quatrième cycle d'IIU, et aucune grossesse n'était obtenue au sixième cycle d'IIU (taux de grossesse non cumulé à chaque cycle : 15 %, 12 %, 8 %, 7 %, 7 %, 0 %). En revanche, l'échec de trois cycles d'IIU ne diminuait pas les chances de grossesse lors d'une FIV subséquente (83).

- Aucune étude n'a été effectuée en cas d'endométriome ou de lésions pelviennes profondes infiltrantes.

La plupart des auteurs (82-83) observent de moins bons résultats en cas d'endométriose modérée à sévère suggérant un nombre plus limité de tentatives d'IIU avant un passage en FIV. Cependant, le caractère complet de la chirurgie préalablement réalisée n'est jamais précisé, ce qui limite l'interprétation des résultats.

- ***Risques de récidive après la stimulation ?***

Une seule étude a étudié le risque de récidive après insémination intra-utérine avec stimulation. Dans cette étude rétrospective, 67 patientes ont été analysées. Celles-ci avaient toutes eu une première chirurgie pour endométriose par cœlioscopie, puis une prise en charge en IIU seule (17 patientes), en FIV seul (39 patientes), ou IIU puis FIV (11 patientes). Elles ont ensuite eu une deuxième cœlioscopie. Les auteurs ont observé un risque plus élevé de récidive d'endométriose après IIU puis FIV, en comparaison aux deux autres groupes (7 % en cas de FIV seul *versus* 43 % en cas d'IIU puis FIV *versus* 70 % en cas d'IIU seule). Néanmoins, le caractère

rétrospectif de l'étude et l'absence de données sur la première chirurgie (caractère complet ou non, phénotypes des lésions) limitent les résultats et l'interprétation (84).

Au total, *seules deux études anciennes randomisées bien conduites mais de faible effectif ont observé un bénéfice lié aux IIU après chirurgie pour endométriose pelvienne superficielle. Le bénéfice de l'IIU après stimulation ovarienne par rapport à la stimulation ovarienne simple ou à l'IIU sans stimulation ovarienne est documenté dans des populations hétérogènes. Le bénéfice propre de l'insémination intra-utérine par rapport à la stimulation ovarienne qui lui est souvent associée est donc peu étudié. Un maximum de trois à six cycles d'IIU avec stimulation est souhaitable avant d'envisager un passage en FIV-ICSI.*

Dans le cadre de la prise en charge hors FIV d'une endométriose minime à légère supposée péritonéale superficielle, et prouvée en cœlioscopie, l'utilisation d'une IIU en postopératoire peut être envisagée (Grade C). L'association aux gonadotrophines est souhaitable (Grade B).

Références

1. Gibbons WE. Management of endometriosis in fertility patients. Fertil Steril 2004;81:1204–5.

2. Vercellini P, Barbara G, Buggio L, Frattaruolo MP, Somigliana E, Fedele L. Effect of patient selection on estimate of reproductive success after surgery for rectovaginal endometriosis: literature review. Reprod Biomed Online 2012;24:389–95.

3. Somigliana E, Garcia-Velasco JA. Treatment of infertility associated with deep endometriosis: definition of therapeutic balances. Fertil Steril. 2015;104:764-70.

4. Endometriosis related infertility. Pouly JL, Canis M, Velemir L, Brugnon F, Rabischong B *et al.* J Gynecol Obstet Biol Reprod 2007;36:151-61.

5. Torre A, Pouly JL, Wainer B.J Anatomic evaluation of the female of the infertile couple. Gynecol Obstet Biol Reprod 2010;39:S34-44.

6. Adamson GD, Pasta DJ. Surgical treatment of endometriosis-associated infertility: meta-analysis compared with survival analysis. Am J Obstet Gynecol 1994 Dec;171:1488–1504.

7. Jacobson TZ, Barlow DH, Koninckx PR, Olive D, Farquhar C. Laparoscopic surgery for sub fertility associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2002;(4):CD001398.

8. Fuchs F, Raynal P, Salama S, Guillot E, Le Tohic A, Chis C, *et al.* [Reproductive outcome after laparoscopic treatment of endometriosis in an infertile population]. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2007;36:354–9.

9. Donnez J, Squifflet J. Complications, pregnancy and recurrence in a prospective series of 500 patients operated on by the shaving technique for deep rectovaginal endometriotic nodules. Hum Reprod 2010;25:1949–58.

10. Dechanet C, Rihaoui S, Reyftmann L, Hedon B, Hamamah S, Dechaud H. Endometriosis and fertility: Results after surgery and Assisted Reproductive Technology (ART). Gynecol Obstet Fertil. 2011;39:3–7.

11. Bourdel N, Dejou-Bouillet L, Roman H, Jaffeux P, Aublet-Cuvelier B, Mage G, *et al.* Endometriosis and postoperative infertility. A prospective study (Auvergne cohort of endometriosis). Gynecol Obstet Fertil. 2012;40:337–43.

12. Boujenah J, Bonneau C, Hugues J-N, Sifer C, Poncelet C. External validation of the Endometriosis Fertility Index in a French population. Fertil Steril 2015;104:119–23.e1

13. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. Fertil Steril1997;67:817–21.

14. Dunselman G a. J, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, *et al.* ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod 2014;29:400–12.

15. Endometriosis and infertility: a committee opinion. Fertility and Sterility2012;98:591–8.

16. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, De Giorgi O, Consonni D, Crosignani PG. Reproductive performance, pain recurrence and disease relapse after conservative surgicaltreatment for endometriosis: the predictive value of the current classification system. Hum Reprod. 2006;21:2679-85

17. Hornstein MD, Gleason RE, Orav J, Haas ST, Friedman AJ, Rein MS, *et al.* The reproducibility of the revised American Fertility Society classification of endometriosis. Fertil Steril 1993;59:1015–21

18. Roberts CP, Rock JA. The current staging system for endometriosis: does it help? Obstet Gynecol Clin North Am 2003;30:115-32.

19. Uimari O, Järvelä I, Ryynänen M. Do symptomatic endometriosis and uterine fibroids appear together? J Hum Reprod Sci 2011;4:34-8. 1208.82358.

20. Nezhat C, Li A, Abed S, Balassiano E, Soliemannjad R, Nezhat A, Nezhat CH, Nezhat F. Strong Association Between Endometriosis and Symptomatic Leiomyomas. JSLS. 2016;20(3).pii:e2016.00053

21. Kunz G, Beil D, Huppert P, Noe M, Kissler S, Leyendecker G. Adenomyosis in endometriosis--prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging.Hum Reprod. 2005;20:2309

22. Maheshwari A, Gurunath S, Fatima F, Bhattacharya S. Adenomyosis and subfertility: a systematic review of prevalence, diagnosis, treatment and fertility outcomes. Hum Reprod Update. 2012 Jul;18(4):374-92

23. Tomassetti C, Meuleman C, Timmerman D, D'Hooghe T. Adenomyosis and subfertility: evidence of association and causation. Semin Reprod Med. 2013 Mar;31:101-8.

24. Olive DL, Henderson DY. Endometriosis and mullerian anomalies. Obstet Gynecol. 1987 Mar;69:412-5.

25. Fedele L, Bianchi S, Di Nola G, Franchi D, Candiani GB. Endometriosis and nonobstructive müllerian anomalie. Obstet Gynecol. 1992;79:515-7

26. Nawroth F, Rahimi G, Nawroth C, Foth D, Ludwig M, Schmidt T. Is there an association between septate uterus and endometriosis? Hum Reprod. 2006;21:542-4.

27. Boujenah J, Salakos E, Pinto M, Shore J, Sifer C, Poncelet C *et al.* Endometriosis and uterine malformations: infertility may increase severity of endometriosis. Acta Obstet Gynecol Scand. 2016. doi: 10.1111/aogs.13040

28. . Plosker SM, Jacobson W, Amato P. Predicting and optimizing success in an intra-uterine insemination programme. Hum Reprod 1994;9:2014-21

29. Stone BA, Vargyas JM, Ringler GE, Stein AL, Marrs RP. Determinants of the outcome of intrauterine insemination: analysis of outcomes of 9963 consecutive cycles. Am J Obstet Gynecol. 1999;180:1522-34

30. Nuojua-Huttunen S, Tomas C, Bloigu R, Tuomivaara L, Martikainen H. Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome.Hum Reprod. 1999;14:698-703

31. Hughes EG. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. Hum Reprod 1997;12:1865-72 doi: 10.1002/14651858.CD001838.

32. Veltman-Verhulst SM, Hughes E, Ayeleke RO, Cohlen BJ. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 19;2:CD001838

33. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP, Steinkampf MP. Efficacy of treatment for unexplained infertility. Fertil Steril. 1998 Aug;70:207-13.

34. Van Rumste MM, Custers IM, van der Veen F, van Wely M, Evers JL, Mol BW. The influence of the number of follicles on pregnancy rates in intrauterine insemination with ovarian stimulation: a meta-analysis. Hum Reprod Update. 200814:563-70

35. Gunn DD, Bates GW. Evidence-based approach to unexplained infertility: a systematic review. Fertil Steril. 2016;105:1566-1574.e1

36. Peeraer K, Debrock S, De Loecker P, Tomassetti C, Laenen A, Welkenhuysen M *et al.* Low-dose human menopausal gonadotrophin *versus* clomiphene citrate in subfertile couples treated with intrauterine insemination: a randomized controlled trial Hum Reprod 2015;30:1079-88.

37. Bonneau C, Chanelles O, Sifer C, Poncelet C. Use of laparoscopy in unexplained infertility. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012;163:57-61.

38. De Cicco S, Tagliaferri V, Selvaggi L, Romualdi D, Di Florio C, Immediata V, Lanzone A, Guido M. Expectant management may reduce overtreatment in women affected by unexplained infertility confirmed by diagnostic laparoscopy. Arch Gynecol Obstet. 2017;295:427-433

39. Badawy A, Khiary M, Ragab A, Hassan M, Sherif L. Laparoscopy--or not--for

management of unexplained infertility. J Obstet Gynaecol 2010;30:712-5.

40. Moayeri SE, Lee HC, Lathi RB, Westphal LM, Milki AA, Garber AM. Laparoscopy inwomen with unexplained infertility: a cost-effectiveness analysis. Fertil Steril.

2009;92:471-80.

41. Tanahatoe SJ, Hompes PG, Lambalk CB. Investigation of the infertile couple:

should diagnostic laparoscopy be performed in the infertility work up programme

in patients undergoing intrauterine insemination? Hum Reprod. 2003;18:8-11

42. Ballester M, d'Argent EM, Morcel K, Belaisch-Allart J, Nisolle M, Daraï E. Cumulative pregnancy rate after ICSI-IVF in patients with colorectal endometriosis: results of a multicentre study. Hum Reprod. 2012;27:1043-9

43. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. Fertil Steril. 2010;94:1609-15.

44. Maignien C, Santulli P, Gayet V, Lafay-Pillet MC, Korb D, Bourdon M, MarcellinL, de Ziegler D, Chapron C. Prognostic factors for assisted reproductive technology in women with endometriosis-related infertility. Am J Obstet Gynecol. 2017;216:280

45. Johnson NP, Hummelshoj L, Adamson GD, Keckstein J, Taylor HS, Abrao MS, et al; for the World Endometriosis Society Sao Paulo Consortium.. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. Hum Reprod. 2017;32:315-324

46. Santulli P, Lamau MC, Marcellin L, Gayet V, Marzouk P, Borghese B, LafayPillet MC, Chapron C. Endometriosis-related infertility: ovarian endometrioma perse is not associated with presentation for infertility. Hum Reprod. 2016;31:1765-75

47. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vandekerckhove P.Ovulation suppression for endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2007 18;(3):CD000155

48. Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(3):CD003678.

49. Tomassetti C, Geysenbergh B, Meuleman C, Timmerman D, Fieuws S, D'Hooghe T.External validation of the endometriosis fertility index (EFI) staging system forpredicting non-ART pregnancy after endometriosis surgery. Hum Reprod. 2013 ;28:1280-8

50. Garavaglia E, Pagliardini L, Tandoi I, Sigismondi C, Viganò P, Ferrari SCandiani M. External validation of the endometriosis fertility index (EFI) for predicting spontaneous pregnancy after surgery: further considerations on its validity. Gynecol Obstet Invest. 2015;79:113-8

51. Wang W, Li R, Fang T, Huang L, Ouyang N, Wang L, Zhang Q, Yang D. Endometriosis fertility index score maybe more accurate for predicting the outcomes of in vitro fertilisation than r-AFS classification in women with endometriosis. Reprod Biol Endocrinol. 2013;11;11:112

52. Guzick DS, Silliman NP, Adamson GD, Buttram VC Jr, Canis M, Malinak LR, Schenken RS. Prediction of pregnancy in infertile women based on the American Society for Reproductive Medicine's revised classification of endometriosis.Fertil Steril. 1997;67:822-9.

53. Lin SY, Lee RK, Hwu YM, Lin MH. Reproducibility of the revised American Fertility Society classification of endometriosis using laparoscopy or laparotomy. Int J Gynaecol Obstet 1998;60:265-9.

54. Buchweitz O, Wülfing P, Malik E. Interobserver variability in the diagnosis of minimal and mild endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2005;122:213-7.

55. Weijenborg PT, ter Kuile MM, Jansen FW. Intraobserver and interobserver reliability of videotaped laparoscopy evaluations for endometriosis and adhesions. Fertil Steril. 2007;87:373-80.

56. Haas D, Chvatal R, Habelsberger A, Wurm P, Schimetta W, Oppelt P. Comparison of revised American Fertility Society and ENZIAN staging: a critical evaluation of classifications of endometriosis on the basis of our patient population. Fertil Steril. 2011;95:1574-8

57. Canis M, Pouly JL, Wattiez A, Manhes H, Mage G, Bruhat MA. Incidence of bilateral adnexal disease in severe endometriosis (revised American Fertility Society [AFS], stage IV): should a stage V be included in the AFS classification? Fertil Steril 1992 ;57:691-2

58. Akande VA, Hunt LP, Cahill DJ, Jenkins JM. Differences in time to natural conception between women with unexplained infertility and infertile women with minor endometriosis Hum Reprod. 2004 ;19:96-10

59. Prescott J, Farland LV, Tobias DK, Gaskins AJ, Spiegelman D, Chavarro JE, *et al.* A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. Hum Reprod. 2016 Jul;31(7):1475-82

60. Kitajima M, Defrère S, Dolmans MM, Colette S, Squifflet J, Van Langendonckt A, Donnez J. Endometriomas as

a possible cause of reduced ovarian reserve in women with endometriosis. Fertil Steril 2011 ;96:685-91.

61. Oxidative stress status in normal ovarian cortex surrounding ovarian endometriosis. Matsuzaki S, Schubert B. Fertil Steril. 2010 May 1;93(7):2431-2.

62. Sanchez AM, Somigliana E, Vercellini P, Pagliardini L, Candiani M, Vigano P. Endometriosis as a detrimental condition for granulosa cell steroidogenesis and development: From molecular alterations to clinical impact. J Steroid Biochem Mol Biol 2016;155:35–46

63. Donnez J, Thomas K. Incidence of the luteinized unruptured follicle syndrome in fertile women and in women with endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1982;14:187-90.

64. Moon CE, Bertero MC, Curry TE, London SN, Muse KN, Sharpe KL, *et al.* The presence of luteinized unruptured follicle syndrome and altered folliculogenesis in rats with surgically induced endometriosis. Am J Obstet Gynecol1993;169:676–82

65. Koninckx PR, Brosens IA. Clinical significance of the luteinized unruptured follicle syndrome as a cause of infertility. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1982;13:355-68.

66. Benaglia L, Somigliana E, Vercellini P, Abbiati A, Ragni G, Fedele L. Endometriotic ovarian cysts negatively affect the rate of spontaneous ovulation. Hum Reprod 2009;24:2183 6

67. Fedele L, Bianchi S, Marchini M, Villa L, Brioschi D, Parazzini F. Superovulation with human menopausal gonadotropins in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a controlled randomized study. Fertil Steril 1992;58:28–31

68. Creus M, Fábregues F, Carmona F, del Pino M, Manau D, Balasch J. Combined laparoscopic surgery and pentoxifylline therapy for treatment of endometriosis-associated infertility: a preliminary trial. Hum Reprod. 2008;23:1910-6.

69. Alborzi S, Ghotbi S, Parsanezhad ME, Dehbashi S, Alborzi S, Alborzi M. Pentoxifylline therapy after laparoscopic surgery for different stages of endometriosis: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study. J Minim Invasive Gynecol. 2007;14:54-8

70. Balasch J, Creus M, Fábregues F, Carmona F, Martínez-Román S, Manau D, Vanrell Pentoxifylline *versus* placebo in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a pilot randomized clinical trial. Hum Reprod. 1997;12:2046-50

71. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP, Steinkampf MP. Efficacy of treatment for unexplained infertility. Fertil Steril 1998;70:207-13

71. Karabacak O, Kambic R, Gursoy R, Ozeren S. Does ovulation induction affect the pregnancy rate after laparoscopic treatment of endometriosis? Int J Fertil Womens Med 1999;44:38–42.

72. Boujenah, J., Cedrin-Durnerin, I., Herbemont, C., Sifer, C., Poncelet, C. Non-ART pregnancy predictive factors in infertile patients with peritoneal superficial endometriosis. EJOGBR, March 2017 10.1016/j.ejogrb.2017.03.008 (in press)

73. Werbrouck E, Spiessens C, Meuleman C, D'Hooghe T. No difference in cycle pregnancy rate and in cumulative live-birth rate between women with surgically treated minimal to mild endometriosis and women with unexplained infertility after controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. Fertil Steril. 2006 Sep;86(3):566-71

74. Deaton JL, Gibson M, Blackmer KM, Nakajima ST, Badger GJ, Brumsted JR. A randomized, controlled trial of clomiphene citrate and intrauterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis. Fertil Steril. 1990;54:1083-8

75. Tummon IS, Asher LJ, Martin JS, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. Fertil Steril 1997;68:8–12

76. Abu Hashim H, El Rakhawy M, Abd Elaal I. Randomized comparison of superovulation with letrozole *vs*. clomiphene citrate in an IUI program for women with recently surgically treated minimal to mild endometriosis Acta Obstet Gynecol Scand. 2012 ;91:338-45

77. Peeraer K, Debrock S, De Loecker P, Tomassetti C, Laenen A, Welkenhuysen M,*et al.* Low-dose human menopausal gonadotrophin *versus* clomiphene citrate in subfertile couples treated with intrauterine insemination: a randomized controlled trial. Hum Reprod. 2015 May;30(5):1079-88

78. Gandhi AR, Carvalho LF, Nutter B, Falcone T. Determining the fertility benefit of controlled ovarian hyperstimulation with intrauterine insemination after operative laparoscopy in patients with endometriosis. J Minim Invasive Gynecol 2014;21:101–8

79. Isaksson R, Tiitinen A. Superovulation combined with insemination or timed intercourse in the treatment of couples with unexplained infertility and minimal endometriosis. Acta Obstet Gynecol Scand 1997;76:550–4

80. van der Houwen LE, Schreurs AM, Schats R, Heymans MW, Lambalk CB, Hompes PG, Mijatovic V. Efficacy and safety of intrauterine insemination in patients with moderate-to-severe endometriosis. Reprod Biomed Online. 2014;28:590-8.

81. Aboulghar M, Mansour R, Serour G, Abdrazek A, Amin Y, Rhodes C. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of unexplained infertility should be limited to a maximum of three trials. Fertil Steril. 2001 Jan;75:88-91

82. Dmowski WP, Pry M, Ding J, Rana N. Cycle-specific and cumulative fecundity in patients with endometriosis who are undergoing controlled ovarian hyperstimulation-intrauterine insemination or in vitro fertilization-embryo transfer. Fertil Steril 2002;78:750-6

83. D'Hooghe TM, Denys B, Spiessens C, Meuleman C, Debrock S. Is the endometriosis recurrence rate increased after ovarian hyperstimulation? Fertil Steril. 2006;86:283-90

24. Prise en charge en FIV en cas d'endométriose

RPC CNGOF HAS 2017

1- Recherche documentaire

La recherche a été limitée aux publications en langue anglaise et française. Elle a porté sur la période de janvier 2006 à décembre 2016 ; une veille a été réalisée jusqu'en avril 2017.

Une recherche bibliographique a été réalisée sur la base de données *Medline* sur la période 2006-2016, avec les mots clés suivants : ("Fertilization in Vitro"[Mesh] OR "Reproductive Techniques, Assisted"[Mesh]) AND "Endometriosis"[Mesh] AND ("2006/01/01"[PDAT] : "2016/12/31"[PDAT])

En complément, pour la littérature française, une recherche bibliographique a également été réalisée sur la base de données de la BDSP.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- Cochrane Library http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/cochrane_search_fs.html
- https://www.eshre.eu/.../ESHRE-guideline-on-endometriosis-2013

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

Cette recherche documentaire a permis d'identifier 446 références. Cent vingt et une ont été analysées et 62 ont été retenues pour cette étude.

2- Résultats de la FIV en cas d'endométriose

2-1) Effet du type et du stade de l'endométriose sur les résultats de la FIV

L'endométriose est classiquement regroupée en stades, selon l'AFS, avec les stades 1-2 pour les endométrioses minimes à légères, et les stades 3-4 pour les endométrioses modérées à sévères.

Toutes les études ne retrouvent pas les mêmes résultats.

Quand on compare les résultats en FIV entre endométriose tous stades confondus à d'autres infertilités, on ne retrouve pas de différences en cas d'endométriose tous stades confondus sur le taux de grossesses cliniques ou de naissances vivantes (cf. Tableau 1) (1-9).

Certaines études rapportent une diminution du nombre d'ovocytes, voire du taux d'implantation dans les stades sévères par rapport aux autres causes d'infertilité ou aux stades 1-2 (3,6,10-12), mais avec des taux de grossesse et de naissances vivantes qui n'en sont pour autant pas diminués (6,10,12).

Les résultats de la FIV en cas de stade 1-2 sont similaires à ceux obtenus en cas de pathologie tubaire (13).

Dans les études récentes, la plupart ne retrouvent pas de différences sur les résultats de la FIV en termes de taux de grossesse, avec des résultats entre 15 et 63 % pour les stades 1-2, et entre 10 et 45 % pour les stades 3-4, ni en termes de taux de naissances vivantes, avec des résultats entre 26 et 79 % pour les stades 1-2, et entre 19 et 82 % pour les stades 3-4 (cf. Tableau 2) (2,3,6,9,10,12,14).

L'endométriose, quel que soit le stade, n'aurait pas d'effets sur les résultats de la FIV en termes de taux de grossesse et de naissances vivantes (NP3). Le nombre d'ovocytes recueillis semble être plus faible, notamment en cas d'endométriose sévère (NP3).

Il n'y a pas de données suffisantes sur les taux cumulés de grossesse incluant les transferts d'embryons congelés.

L'étude rétrospective de Yang compare les résultats de la FIV chez les mauvaises répondeuses selon le stade de l'endométriose et en fonction de l'âge. Il n'y a pas de différences sur les résultats de la FIV selon le stade de l'endométriose, mais il y a surtout un effet âge, avec une augmentation du taux de naissances vivantes en dessous de 35 ans (15). Lin étudie aussi cet effet âge, avec un *cut-off* à 35 ans. En cas d'endométriose, on a une diminution significative du nombre d'ovocytes, du taux de fécondation et d'implantation et des taux de grossesses cliniques par rapport au contrôle pour les patientes d'âge ≤ 35 ans. Alors que, pour les patientes d'âge > 35 ans, seuls les taux de fécondation et d'implantation diffèrent (9).

Certaines études s'accordent à regarder plutôt le type de lésion en parlant d'endométriose superficielle ou péritonéale, d'endométriome ou d'endométriose profonde. La présence d'endométriose profonde est un facteur important sur le taux de grossesse en FIV (16), avec des taux moins bons en cas d'endométriose profonde et avec des taux de grossesse par patiente de 58 % chez les femmes avec endométriose profonde *versus* 83 % en l'absence d'endométriose profonde ($p = 0,03$).

Dans l'étude de Maignien, les résultats sont comparés en fonction du phénotype des lésions. On ne retrouve pas de différences en termes de taux d'implantation, de taux de grossesses cliniques et de taux de naissances vivantes entre l'endométriose superficielle, l'endométriome et l'endométriose profonde, avec respectivement des taux d'implantation de 25 %, 23,4 % et 21,6 %, des taux de grossesses cliniques de 30,5 %, 27,5 % et 23,1 % et des taux de naissances vivantes de 13,7 %, 16,5 % et 16 %. Le phénotype ne semble pas influencer les résultats, mais une réserve ovarienne altérée ou l'antécédent de chirurgie pour endométriose et/ou endométriome semblent

être des facteurs prédictifs de grossesse puisque les taux de grossesse diminuent dans ces cas-là (17).

2-2) Effets de la chirurgie sur les résultats de la FIV

En cas d'endométriose superficielle, une étude rétrospective d'Opoien compare les résultats de la FIV après chirurgie complète d'endométriose de stade 1-2 à des cœlioscopies diagnostiques seules avant FIV. Il retrouve une augmentation significative du taux d'implantation (31 % *versus* 24 %), du taux de grossesse (40 % *versus* 29 %) et du taux de naissances vivantes (28 % *versus* 21 %) en cas de chirurgie complète puis FIV par rapport à la FIV sans résection chirurgicale auparavant (14). Cependant, il n'y a pas d'étude randomisée contrôlée pour prouver le bénéfice de la chirurgie avant FIV sur les stades précoces pour améliorer les taux de grossesse en FIV (18).

Dans un contexte d'endométriose sans douleur et d'infertilité avant une prise en charge en FIV, il n'est pas recommandé de réaliser un traitement chirurgical de l'endométriose superficielle dans le seul but d'augmenter les chances de grossesse.

En cas d'endométriose profonde, l'effet même de la chirurgie de l'endométriose profonde sur les résultats de la FIV postopératoire reste difficile à évaluer, mais il semble y avoir un effet bénéfique de la chirurgie au moins sur le taux de grossesses spontanées (19-21).

La FIV première trouve sa place en cas de récidive d'une endométriose opérée ou d'abdomen chirurgical, d'adénomyose, d'endométriomes bilatéraux et des autres indications associées de FIV (altération de la réserve ovarienne, facteurs spermatiques, tubaires) (cf. chapitre « Endométriose profonde et FIV »).

En cas d'endométriome, la chirurgie peut diminuer la réserve ovarienne ; elle représente un coût et elle n'est pas dénuée de risques de complications per- et postopératoires. Elle reste une option discutable et à juger au cas par cas (18,22) (cf. chapitre « Endométriome et FIV »).

En cas d'échec de FIV, il n'y a pas d'essai contrôlé randomisé comparant la place de la chirurgie après échec de FIV.

Mais la chirurgie semble avoir sa place en cas d'échec de FIV, avec un taux de grossesse tous stades confondus de 76 % après chirurgie, contre 35 % sans chirurgie, selon l'étude de Littman (23). Quand on compare la qualité des embryons en FIV avant et après traitement chirurgical, dans l'étude de Shahine, il n'y a pas d'altération de la qualité des embryons après traitement chirurgical et il y a une augmentation des taux de grossesse en FIV en cas de chirurgie. La chirurgie peut donc avoir sa place en cas d'échec de FIV (24). L'étude rétrospective de Soriano est également en faveur de ces résultats, puisque le taux de naissances vivantes après chirurgie d'endométriose de stade 3-4 après échec de FIV est de 42,3 %, dont 7 % de grossesses spontanées sur les 78 patientes opérées après échec de FIV, ce qui montre un effet bénéfique de la chirurgie sur les résultats de la FIV chez les endométriosiques sévères avec échec répété d'implantation en FIV. Mais il s'agissait d'une étude israélienne avec un nombre de tentatives supérieur, puisque le nombre de moyen de cycles de FIV avant chirurgie était de 4,6. (25)

La chirurgie peut donc avoir sa place en cas d'échec de FIV afin d'améliorer les résultats de l'AMP, mais il est difficile de définir le nombre de cycles de FIV après lequel la chirurgie doit être envisagée (Grade C).

2-3) Effets de l'adénomyose sur les résultats en FIV (Cf. Tableau 3) (26–33)

Dans la revue de la littérature et méta-analyse de Vercellini (34), 1 865 patientes ont été incluses dans neuf études (quatre études prospectives observationnelles et cinq études rétrospectives) reportant les résultats de la FIV en cas d'adénomyose. L'adénomyose semble avoir un effet préjudiciable sur les résultats de l'AMP en termes de réduction du taux de grossesses cliniques,

mais surtout d'augmentation du taux de fausses-couches. Cette étude retrouve une diminution de 28 % du taux de grossesse en cas d'adénomyose (40,5 % *versus* 49,8 %) et une augmentation du taux de fausses-couches (31,9 % *versus* 14.,1 %), avec un risque relatif estimé dans ce cas à 2,12 (IC à 95 % : 1,20–3,75). Certaines études n'ont pas observé de différences en termes de grossesses évolutives ou de naissances vivantes, mais ces études sont le plus souvent de faible effectif et de nature rétrospective (26,27). L'effet délétère est plus marqué sur l'évolution de la grossesse que sur la phase initiale de l'implantation. Cependant, ces études sont hétérogènes, avec des définitions de l'adénomyose pas toujours identiques et un diagnostic en général suspecté par l'imagerie, mais non confirmé. De plus, un effet potentiel de l'endométriose souvent associée à l'adénomyose n'est pas négligeable et reste mal évalué dans ce cadre précis. Si on regarde les résultats des différentes études de la méta-analyse de Vercellini, on observe les résultats suivants. Dans l'étude rétrospective de Ballester qui étudie la fertilité en FIV en cas d'endométriose colorectale, la présence d'adénomyose associée est retrouvée parmi 39,5 % des patientes non enceintes contre 12,5 % des patientes enceintes (p = 0,02). Le taux de grossesses cliniques par patiente chez les patientes avec endométriose colorectale et adénomyose est de 19 %, alors qu'il est de 82,4 % en l'absence d'adénomyose (35). Si on s'intéresse au cas du don d'ovocytes en cas d'adénomyose, celle-ci ne semble pas influencer l'implantation. Dans l'étude de Martinez Conejero, le taux d'implantation n'est pas statistiquement différent en cas d'adénomyose, mais le taux de fausses-couches est plus important, ce qui diminue le nombre de naissances vivantes en cas d'adénomyose (28). L'étude rétrospective de Mijatovic ne retrouve pas de différences sur les résultats de la FIV avec ou sans adénomyose en cas de traitement par agoniste de la GnRH (26).

Il existe une autre revue de la littérature, celle de Maheshwari 2012, mais qui est plus ancienne (2012). Celle-ci ne rapportait pas d'effets de l'adénomyose sur les résultats de la FIV (36).

Les résultats des différentes études sur l'effet de l'adénomyose sur les résultats de la FIV sont contradictoires, avec des diagnostics d'adénomyose faits par échographie ou IRM et des stades d'adénomyose différents (26–31,33,34). Il peut également s'agir de patientes porteuses d'endométriose associée ou de toute autre cause d'infertilité. En cas d'endométriose sévère associée, celle-ci constitue un important facteur de confusion, et, en fonction du protocole utilisé, cela modifie l'interprétation des résultats, car, en cas d'adénomyose, les résultats sont meilleurs en utilisant des protocoles avec agonistes de la GnRH.

L'adénomyose semblerait avoir un effet négatif sur les taux de grossesse, mais la part de l'adénomyose sur les taux de grossesse est difficile à évaluer en cas d'endométriose associée. De plus, le diagnostic d'adénomyose reste mal défini, et les groupes étudiés sont hétérogènes. Par ailleurs, les taux de fausses-couches sembleraient supérieurs en cas d'adénomyose (NP2).

L'étude rétrospective de Niu (37) compare les résultats en transferts d'embryons congelés chez 339 patientes porteuses d'adénomyose entre un cycle artificiel seul et un cycle artificiel avec traitement par agoniste de la GnRH 2 mois avant. En cas de traitement par agoniste, on a une augmentation significative du taux de grossesses cliniques, du taux d'implantation et du taux de grossesses évolutives (respectivement 51,3 %, 32,6 % et 48,9 % *versus* 24,8 %, 16 % et 21,4 %).

Tremellen et Russell (38) rapportent une série de quatre cas avec échecs répétés d'implantation pour lesquels une biopsie d'endomètre retrouvait de l'adénomyose associée à une accumulation de macrophages. Après traitement prolongé par agoniste de la GnRH, ces quatre patientes ont été enceintes.

L'étude de Park de 2016 (39) compare les résultats de transferts d'embryons frais avec (n = 87) ou sans (n = 116) pré-traitement par agonistes de la GnRH, et les transferts d'embryons congelés avec pré-traitement par agoniste de la GnRH (n = 38) chez des patientes avec adénomyose. Il n'y a pas de différences significatives sur le taux de fécondation (75,7, 76,7, 75,5), de grossesses cliniques (30,5, 25,2, 39,5) et de fausses-couches (9,5, 6,1, 13,9).

La méta-analyse de Vercellini (34) montre également de meilleurs taux de grossesse et l'absence de différences chez les patientes avec adénomyose en cas de protocole agoniste long. Les études

récemment publiées utilisent des protocoles longs agonistes et ne retrouvent pas de différences sur le taux de grossesses cliniques en cas d'adénomyose, mais avec des tendances différentes selon les études (32,33).

L'utilisation d'agonistes de la GnRH semble améliorer les résultats de la FIV en cas d'adénomyose (NP2).

2-4) En cas d'endométriose récidivante

La revue de la littérature de Vercellini de 2009 analyse deux études rétrospectives de faible effectif afin d'évaluer le choix entre FIV ou seconde chirurgie en cas d'échec après une première chirurgie. Pour l'une, les résultats sont en faveur de la FIV, avec des taux de grossesse de 33 et 70 % après respectivement un et deux cycles de FIV, contre un taux de grossesse de 24 % en cas de seconde chirurgie. Pour l'autre étude, le taux de grossesse est de 12,5 % après un cycle, contre 20,5 % après une seconde chirurgie. La chirurgie n'apparaît donc pas mieux que la FIV.

La chirurgie n'est pas mieux que la FIV en cas de récurrence de l'endométriose (Grade C).

Le choix entre l'un et l'autre doit donc tenir compte des risques opératoires, de la symptomatologie de la patiente et des facteurs d'infertilité éventuels associés, tout en tenant compte également de l'âge de la patiente.

Dans un contexte d'endométriose récidivante et infertilité, une concertation médico-chirurgicale est recommandée pour discuter d'une prise en charge adaptée (Accord d'experts).

2-5) Évolution de l'endométriose après la FIV

L'étude rétrospective de D'Hooghe de 2006 (40) compare le risque de récurrence après chirurgie d'endométriose pour les stades 3-4 entre les femmes exposées à de fortes doses d'œstrogènes liées à une stimulation pour FIV (n = 39) par rapport aux femmes exposées à une faible dose d'œstrogènes liée aux stimulations pour IIU (insémination intra-utérine) (n = 17). Le taux cumulé de récurrence à 21 mois était de 31 % avec des taux significativement plus élevés en cas d'IIU : 84 % dans le groupe IIU contre 7 % dans le groupe FIV (p = 0,002). Il n'a pas été trouvé de corrélation entre le pic cumulé d'estradiol par patiente et la récurrence. Par ailleurs, le taux cumulé de récurrence à 36 mois avant AMP est de 72 %, contre 63 % après AMP.

Une étude observationnelle plus récente de Benaglia retrouve un taux de récurrence à 36 mois de 20 % sur les 189 patientes incluses ayant eu des cycles de FIV. Sur les 189 patientes, il y a 41 patientes présentant une récurrence. Chez ces patientes, on ne retrouve pas de différences sur le nombre de cycles de FIV réalisés, le nombre d'embryons transférés et la réponse ovarienne en cas de récurrence ou non. Le risque de récurrence n'était donc pas associé au nombre de cycles, ni à la réponse à la stimulation (41).

Une autre étude de Benaglia évalue la maladie 3 à 6 mois après un cycle de FIV en l'absence de grossesse sur les symptômes cliniques et l'échographie. Sur les 64 patientes incluses (tous stades confondus), il n'y a pas de modification de la taille des endométriomes ou des nodules péritonéaux profonds. Sur les questionnaires de qualité de vie en fonction des symptômes (dyspareunies, dysménorrhées, douleurs pelviennes chroniques, autres), 22 % sont améliorées et 11 % sont moins bien. La FIV n'expose donc pas à un risque de progression de la maladie et de ses symptômes (42).

L'étude rétrospective de Coccia de 2010 concerne 177 patientes opérées pour endométriose. Quatre-vingt-dix ont bénéficié d'AMP et 87 n'en ont pas eu. Le taux de récurrence cumulé est de 28,6 % dans le groupe AMP et 37,9 % dans le groupe sans AMP (non significatif), avec un délai moyen de récurrence similaire entre les deux groupes. Il n'y a pas d'association entre le type et le

nombre de cycles et le risque de récurrence. Le taux de récurrence est de 19,4 % dans le groupe FIV seul, 17,6 % dans le groupe IIU seul et 25 % dans le groupe IIU + FIV. Par ailleurs, le taux de récurrence était plus élevé dans le groupe endométriose modéré à sévère, avec un taux de 8,6 % pour les stades 1-2 et 27,3 % pour les stades 3-4 dans le groupe AMP (p = 0,031), et avec un taux de 5 % pour les stades 1-2 et 31,3 % pour les stades 3-4 dans le groupe sans AMP (p = 0,017) (43).

L'hyperstimulation ovarienne pour FIV ne semblerait donc pas augmenter le risque de récurrence. Deux théories selon D'Hooghe : des trompes moins fonctionnelles limitant ainsi le reflux tubaire menstruel et, par conséquent, le développement d'autres lésions éventuelles ; et, par ailleurs, l'utilisation des protocoles de stimulation avec analogues de la GnRH qui pourraient avoir un effet protecteur pourrait expliquer ces résultats (40).

De plus, la stimulation par FIV n'exacerbe pas les douleurs et n'altère pas les scores de qualité de vie chez les patientes endométriosiques, comme le montre l'étude de Santulli de 2016 (44).

Les études sur la stimulation de l'ovulation pour FIV ne montrent pas d'aggravation des symptômes liés aux lésions d'endométriose, ni d'accélération de son évolution, ou d'augmentation du taux de récidive de la maladie (NP2).

En ce qui concerne les complications éventuelles de la FIV en cas d'endométriose, la revue de la littérature de Setubal analyse le risque de perforation intestinale ou d'occlusion pendant la FIV ou la grossesse en cas d'endométriose profonde. Six *case-reports* d'occlusion intestinale pendant la FIV ont été rapportés au moment des stimulations et pour des endométrioses de stade IV (45). Par ailleurs, la revue de la littérature de Brosens étudie les cas d'hémopéritoine spontané sévère pendant la grossesse et les cas rapportés après FIV ou sans et avec endométriose ou sans. Sur les 38 cas rapportés, 59 % ont de l'endométriose, et, parmi les 24 grossesses après hyperstimulation ovarienne contrôlée pour FIV, 92 % avaient des stades sévères 3-4. La FIV chez les patientes avec une endométriose sévère pourrait être un facteur de risque d'hémopéritoine spontané sévère, bien qu'aucun lien de causalité n'ait pu être établi (46).

Les complications rapportées sont souvent des *case-reports* et restent des événements rares et sont donc probablement sous-estimés. Le lien de causalité entre la stimulation ovarienne et la complication est difficile à établir, d'autant plus que ces complications peuvent survenir en dehors de la FIV.

3- Modalités techniques

3-1) Quel type de protocole de stimulation ovarienne agoniste ou antagoniste est à privilégier en cas d'endométriose?

Tous les types de protocole sont décrits dans les études concernant les résultats de la FIV en cas d'endométriose. On retrouve à la fois des protocoles agoniste, antagoniste, voire les deux utilisés de manière indifférenciée dans la même étude, sans comparaison des résultats en fonction du protocole utilisé.

Un seul essai contrôlé randomisé de 246 patientes compare les deux types de protocole. En effet, Pabuccu et son équipe, en 2007, ont comparé 124 protocoles antagonistes *versus* 122 protocoles agonistes et n'ont retrouvé aucune différence en termes de taux d'implantation et de grossesse clinique entre un traitement par antagoniste de la GnRH ou par agoniste de la GnRH pour les endométrioses de stade 1-2 (respectivement 15,4 % *vs* 18,2 % et 30 % *vs* 31,2 % entre antagoniste et agoniste), pour les antécédents de chirurgie d'endométriome (respectivement 15,9 % *vs* 22,6 % et 27,5 % *vs* 39 % entre antagoniste et agoniste) et pour les endométriomes en place sans traitement chirurgical (respectivement 12,5 % *vs* 14,8 % et 20,5 % *vs* 24,2 % entre antagoniste et agoniste). Les stades avancés 3-4 sans endométriome ont été exclus, et la taille des endométriomes n'était pas détaillée (NP1) (47).

Cependant, en ce qui concerne les stades 3-4, une étude rétrospective de Ruggiero compare les résultats de la FIV après hyperstimulation ovarienne contrôlée avec antagoniste de la GnRH ou agoniste de la GnRH dans l'endométriose sévère à propos de 101 patientes avec endométriose sévère. Cette étude montre qu'il n'y a pas de différences en termes de nombre d'ovocytes ponctionnés, de nombre d'embryons obtenus, de taux d'implantation et de taux de grossesses cliniques (NP4) (48).

De plus, l'étude rétrospective de Rodriguez Purata compare, à partir de 1 180 cycles, des patientes endométriosiques de stade 1-4, et, en appliquant un score de propension, le traitement par agoniste de la GnRH et antagoniste de la GnRH. Elle retrouve des taux de grossesse semblables (40,8 % *vs* 23,4 %, NS) (NP4) (49).

Il n'y a pas de différences en termes de taux de grossesse après FIV entre un protocole agoniste ou antagoniste chez les patientes présentant une endométriose (NP3).

Les données de la littérature ne permettent pas de recommander le choix d'un protocole agoniste ou d'un protocole antagoniste chez les patientes atteintes d'endométriose (Grade C)

Par ailleurs, la revue de la littérature récente de 2016 d'Abu (50) à propos de quatre études de faible effectif s'intéresse à l'utilisation des anti-aromatases (létrozole, anastrozole) dans l'infertilité liée à l'endométriose. L'utilisation d'anti-aromatases associée à un traitement agoniste permettrait d'obtenir des taux de conception de 45 %, mais avec des pertes de grossesses importantes (45 % de grossesses biochimiques et 22 % de fausses-couches) et un taux de naissances vivantes de 15 % (51).

L'utilisation des anti-aromatases semble intéressante, mais les données actuelles sont encore insuffisantes pour les utiliser en pratique courante.

3-2) Traitement médical avant FIV

Il existe, dans les protocoles agonistes, le protocole « long classique » et le protocole « ultra-long ». Le premier consiste à recevoir une injection d'agonistes de la GnRH en début de cycle avant la stimulation ovarienne contrôlée. Dans le protocole ultra-long, la patiente va bénéficier de plusieurs injections mensuelles d'agonistes de la GnRH les 3 à 6 mois précédant la stimulation pour FIV.

La méta-analyse de Sallam de 2006 comportant trois essais contrôlés randomisés (Rickes, 2002 ; Surrey, 2002 ; et Dicker, 1992) montre un bénéfice du protocole ultra-long, avec un taux de grossesses cliniques multiplié par quatre après 3 à 6 mois de traitement par analogue de la GnRH avant la stimulation ovarienne pour FIV (52). Parmi ces trois études, Rickes compare les résultats de la FIV avec traitement par agonistes de la GnRH 6 mois après chirurgie (n = 28) et sans traitement après chirurgie (n = 19) avant stimulation pour FIV. Il constate un bénéfice statistiquement significatif uniquement pour les endométrioses sévères (stade 3-4) avec un taux de grossesses cumulées de 82 % *versus* 40 % dans les stades 3-4 ($p < 0,05$), mais de 50 % *vs* 56 % dans les stades 2 (NS) (53). L'étude de Surrey compare le protocole ultra-long, avec 3 mois d'agonistes de la GnRH (n = 25) au protocole agoniste classique (n = 26). Le nombre de patientes de stade 3-4 par rapport au stade 1-2 dans le groupe agoniste ultra-long (21 *vs* 4) était supérieur par rapport au groupe agoniste classique (15 *vs* 11). Le taux de grossesses évolutives par cycle est statistiquement supérieur en cas de traitement prolongé par agonistes, mais des taux d'implantation non différents sont relevés entre les deux groupes (54).

Seul Ma, dans son étude prospective comparant le protocole agoniste classique (97 cycles) avec des protocoles ultra-longs avec une injection mensuelle d'agonistes les 2 (55 cycles) ou 3 (75 cycles) mois avant la FIV en cas d'endométriose stade 2-4, ne retrouve pas de différences en

termes de taux de grossesses évolutives. Cependant, on note tout de même un taux de grossesses cliniques plus élevé dans le traitement agoniste 2 mois (44,2 %) par rapport à 3 mois (36,8 %) ou protocole classique (29 %), mais de manière non significative. Le taux d'implantation était significativement plus élevé dans le groupe 2 mois (32,7 %) que dans le protocole classique (16,7 %) (55).

La revue de la littérature de Surrey confirme cette augmentation du taux de grossesse en FIV après traitement prolongé par agoniste de la GnRH allant de 2 à 7 mois (22,56). Cette revue de la littérature retrouve des taux de grossesse allant de 5 à 33 % en l'absence de protocole agoniste, de 11 à 54 % en cas de protocole agoniste standard et de 33 à 80 % en cas de protocole ultra-long avec des injections d'agonistes de 2 à 7 mois avant la FIV. Cependant, le bénéfice n'est pas toujours retrouvé de façon systématique.

L'étude de Tamura confirme l'effet bénéfique du protocole ultra-long dans les endométrioses de stade 3-4. Il a comparé 11 patientes bénéficiant d'un protocole ultralong pendant 3 mois, à 12 patientes avec le protocole agoniste long classique dans des endométrioses stade 3-4. Le nombre d'ovocytes et le taux de fécondation ne sont pas différents entre les deux groupes. Le taux d'implantation et le taux de grossesse tendent à être plus élevés en cas de protocole ultra-long (21,4 % et 27,3 % *versus* 8,3 % et 8,3 % respectivement) (57).

Il n'y aurait pas d'effet négatif à l'utilisation prolongée d'un pré-traitement par agonistes de la GnRH sur les résultats en FIV, mais son effet serait plutôt en faveur d'une amélioration des résultats en cas d'endométriose sévère (Grade B).

Plus récemment, l'étude de 2016 contrôlée prospective randomisée de Decleer compare l'effet d'un traitement hormonal par agoniste de la GnRH pendant 3 mois avant FIV (61 patientes) par rapport au protocole long agoniste (58 patientes) sur les résultats de la FIV dans l'endométriose superficielle après chirurgie. Il n'y a pas d'intérêt sur le taux de grossesses cliniques (39,3 % *vs* 39,7 %) d'un traitement prolongé par agoniste avant FIV en cas d'endométriose superficielle (58).

Dans les endométrioses peu sévères stade 1-2 traitées chirurgicalement, il n'y a pas de pré-traitement nécessaire (Grade B).

Par ailleurs, De Ziegler compare l'utilisation prolongée de contraception œstroprogestative (6-8 semaines) en cas d'endométriose avec un groupe sans pré-traitement avec et sans endométriose. Il a montré que l'utilisation d'une contraception œstroprogestative 6 à 8 semaines avant la stimulation pour FIV montrait des résultats en AMP similaires aux patientes sans endométriose et que les endométrioses sans pré-traitement avaient de moins bons résultats. La contraception œstroprogestative en continu 6-8 semaines avant la FIV améliorait les résultats de la FIV en cas d'endométriose, et ce quel que soit le stade de la maladie (59).

Des études complémentaires seraient nécessaires pour comparer l'efficacité d'un traitement prolongé par agoniste de la GnRH et une contraception œstroprogestative avant stimulation pour FIV. Les données actuelles sont insuffisantes pour recommander l'un plus que l'autre.

La revue de la littérature a mis en évidence une amélioration des chances de grossesse en cas de blocage ovarien avant la stimulation pour FIV par un analogue agoniste de la GnRH (Grade B) et par la contraception œstroprogestative (Grade C). Les autres possibilités de pré-traitement n'ont pas été évaluées dans l'endométriose.

3-3) Quel protocole en cas de transfert d'embryon congelé (TEC) ?

L'étude rétrospective de Van der Houwen compare les taux de grossesse en transfert d'embryons frais et congelés en cas d'endométriose sévère avec (n = 68) ou sans traitement prolongé par agoniste de la GnRH (n = 45). On a de meilleurs taux de grossesse en cas de traitement prolongé par agoniste dans le transfert des embryons frais et congelés (35,3 % *versus* 22,2 %), mais pas

sur les embryons frais (19,1 % *versus* 20%), d'où un intérêt possible de l'agoniste de la GnRH avant transfert des embryons congelés en cas d'endométriose sévère (60).

Par ailleurs, l'étude rétrospective de Mohammed compare 415 cycles de FIV chez des patientes endométriosiques avec 6 871 cycles de patientes non endométriosiques, en comparant les résultats en transferts frais et congelés avec des transferts avec GnRH agoniste. Par rapport aux autres patientes infertiles non endométriosiques, cette étude montre des taux de grossesses cliniques (18,2 % *versus* 12,7 %, p = 0,04) et des taux de naissances vivantes (16,9 % *versus* 11,9 %, p = 0,07) supérieurs en cas d'endométriose et de transfert d'embryon congelé avec préparation de l'endomètre avec GnRH agoniste. Il n'y a pas de différences en cas de transfert frais entre endométriose ou non (4).

Aucune recommandation sur l'utilisation de protocole agoniste avant TEC n'est possible du fait du faible niveau de preuve (NP4). Un essai randomisé serait nécessaire pour étudier un éventuel effet bénéfique d'un pré-traitement par GnRH agoniste en cas de TEC.

Dans l'essai contrôlé randomisé de He, qui compare l'utilisation d'atosiban (inhibiteur de l'ocytocine) avant TEC chez des patientes endométriosiques, il est noté une augmentation significative du taux de grossesse (58,3 % *vs* 38 %) et du taux d'implantation (41 % *vs* 23,4 %) en cas d'atosiban (60 patientes dans chaque groupe) (61).

3-4) FIV (Fécondation *in vitro*) ou ICSI (*IntraCytoplasmi Sperm Injection*) en cas d'endométriose ?

Komsky-Elbaz, dans son étude comparative randomisée, montre un taux de fécondation supérieur (73,3 % *versus* 54,7 %) et un nombre d'embryons à J2 également supérieur (5,2 *versus* 3,6) en cas d'ICSI par rapport à la FIV avec sperme normal. L'ICSI semble donc permettre un meilleur taux de fécondation. Cependant, il n'y a pas de différences entre les deux techniques sur le taux d'implantation (16,7 % *vs* 7,9 %, NS) et le taux de grossesses cumulées (13 % *vs* 15,6 %, NS) entre FIV et ICSI, mais il s'agit d'une seule étude de faible effectif (NP3) (62).

L'endométriose n'est pas une indication pour privilégier l'ICSI par rapport à la FIV classique en première intention (Accord d'experts).

Tableau 1 : Effet de l'endométriose sur les résultats de la FIV

Auteur	Durée	Étude	Groupe étudié	Groupe contrôle	Nombre d'ovocytes ponctionnés	Taux d'implantation	Taux de fécondation	CPR	LBR
Al Fadhli 2006	1999-2003	Étude rétrospective	Tous stades n=87 Opéré	Toutes autres causes d'infertilité n=87	11.5 12.7 NS	19.7 17.8 NS	64.8 72.1 NS	/ET : 32,53 31,77 NS	NA
Shahrokh Tehrani Nejad 2009	2005-2006	Étude de cohorte rétrospective	Tous stades n=80 Non opéré	Infertilité tubaire n=57	6.6 6.5 NS	11.8 11.9 NS	NA	/ ET : 27.4 22.6 NS	24.6 18.9 NS
Coccia 2011	2001-2007	Étude de cohorte rétrospective	Tous stades n=148 Opéré	Infertilité tubaire n=72	7.8 10.8 P=0.001	8.6 10.8 NS	65.3 71.9 NS	/ cycle : 11.6 22.5 P< 0.05 /ET : 15.1 26.1 NS	NA
Mohamed 2011	2000-2008	Étude rétrospective	Tous stades n=415 Non opéré	Toutes autres causes d'infertilité n=6 871	NA	NA	NA	Frais : 20,2 *vs* 20,9 NS Congelés : 18,4 12,7 p=0,04	Frais : 19,5 *vs* 19,3 NS Congelés : 16,9 *vs* 11,9 NS
Coelho 2016	2011-2012	Étude rétrospective	Tous stades n=241 Non opéré	Autres causes d'infertilité n=546	4 6 P<0.001	NA	NA	22,4 *vs* 27,5 NS	19,1 *vs* 22,5 NS

Auteur	Durée	Étude	Groupe étudié	Groupe contrôle	Nombre d'ovocytes ponctionnés	Taux d'implantation	Taux de fécondation	CPR	LBR
Lin 2012	2006-2010	Étude de cohorte rétrospective	Tous stades n=117	Toutes autres causes d'infertilité n=4 267	7.6 11.8 P<0.01	27.7 36.2 NS	63.6 68.4 P<0.05	/ ET : 45.2 55.2 P<0.001	
Polat 2014	2005-2012	Étude de cohorte rétrospective	Tous stades N=485 Non opéré	Infertilité tubaire n=131	10.2 12.1 P<0.05	23 18.8 NS	76.7 77.6 NS	/ cycle : 28.5 29.8 NS / ET : 40.8 34.8 NS	/ cycle : 24.7 27.5 NS /ET : 35.5 32.1 NS
Senapati 2016	2008-2010	Étude rétrospective	Tous stades n=12 335 cycles Non opéré	Plusieurs causes dont infertilité tubaire n=22 778 cycles	Frais : 12.1 12.6 P<0.05	Frais : 32.6 31.2 P<0.05 Congelés : 26.3 24 P<0.05	Frais : 59 60.3 P<0.05	NA	Frais : 44.7 40.4 P< 0.05 Congelés : 35.4 31.3 NS
Gonzalez-Comadran 2017	2010-2012	Étude rétrospective	Tous stades n=3 853	Plusieurs causes n=18 833 Tubaires (36.7%) Endocriniennes (20%) Inexpliquées (40.7%)	8.89 9.86 P<0.001	NA	Frais : 60.28 59.54 NS	Frais : 24.31 23.76 NS	Frais : 23.81 23.35 NS

CPR : taux de grossesses cliniques, LBR : taux de naissances vivantes, ET : embryon tranféré, NS : Non significatif, NA : Non applicable

Tableau 2 : Effet du stade de l'endométriose sur les résultats de la FIV

Auteur	Durée	Étude	Groupe étudié	Groupe contrôle	Nombre d'ovocytes ponctionnés	Taux d'implantation	Taux de fécondation	CPR	LBR
Al Fadhli 2006	1999-2003	Étude rétrospective	Stade III-IV n=47 Opéré	Toutes autres causes d'infertilité n=87	10.6 12.7 NS	16.5 17.8 NS	73.8 72.1 NS	27.3 31,77 NS	NA
Shahrokh Tehrani Nejad 2009	2005-2006	Étude de cohorte rétrospective	Stade I-II (A) n=32 Sade III-IV (B) n=48 Non opéré	Infertilité tubaire (C) n=57	5.8(A) 7.0 (B) 6.5 (C) NS	14.3 (A) 9.9 (B) 11.9 (C) NS	NA	/ ET : 28,6 (A) 25,8 (B) 22,6 (C) NS	6.2 (A) 22.6 (B) 18.9 (C) NS
Falconer 2009	NA	Étude de cohorte	Stade I-II n=34 Non opéré	Infertilité tubaire n=38	8 Vs 8 NS	NA	58.9 Vs 70 P< 0.05	14.7 Vs 28.9 NS	NA
Coccia 2011	2001-2007	Étude de cohorte rétrospective	Stade I-II (A) n=54 Sade III-IV (B) n=94 Opéré	Infertilité tubaire n=72 (C)	9.8 (A) 6.7 (B) 10.8 (C) P < 0.05 A *vs* B et B *vs* C	14.1(A) 5.5 (B) 10.8(C) P< 0.05 A *vs* B	52.6 (A) 70.5 (B) 71.9 (C) P< 0.05 A *vs* B et A *vs* C	25 (A) 9.7 (B) 26.1 (C) p< 0.05 B *vs* Cet A *vs* B	NA
Lin 2012	2006-2010	Étude de cohorte rétrospective	Stade I-II (A) n=64 Sade III-IV(B) n=113	Toutes autres causes d'infertilité n=4 267	8.8 (A) 6.8 (B) 11.8 (C)	60.2 (A) 49.8 (B) 36.2 (C)	/ ET : 66.2 (A) 64.7 (B) 68.4 (C) NS	/ ET : 45,3 (A) 45,1 (B) 55,2 (C) NS	NA
Opoien 2012	1996-2011	Étude de cohorte rétrospective	Stade I-II (A) n=724 Stade III-IV (B) n=350 n=1 074	Infertilité tubaire (C) n=1 171	9.3 (A) 8 (B) 9.2 (C) NS	36 (A) 32.9 (B) 34.7 (C) NS	59.6 (A) 62.9 (B) 63.5 (C) P<0.01	/ cycle : 36 (A) 32,9 (B) 34,7 (C) NS	/ cycle : 25,8 (A) 24,3 (B) 25,3 (C) NS

Auteur	Durée	Étude	Groupe étudié	Groupe contrôle	Nombre d'ovocytes ponctionnés	Taux d'implantation	Taux de fécondation	CPR	LBR
			Opéré					/ ET : 39.4 (A) 36.7 (B) 37.9 (C) NS	
Dong 2013	2011-2012	Étude de cohorte rétrospective	Stade I-II (A) n=152 Sade III-IV (B) n=279 Opéré	Infertilité tubaire (C) n=596	12.9 (A) 9.2* (B) 12.4 (C) P<0.05	35 (A) 29.1* (B) 34.5 (C) P<0.05	62.5 (A) 61.6 (B) 64 (C) NS	/ cycle: 40.1 (A) 36.2 (B) 42.3 (C) NS / ET: 49.2 (A) 44.3 (B) 49.9 (C) NS	78.8 (A) 81.7 (B) 82 (C) NS
Pop Trajkovic 2014	NA	Étude de cohorte rétrospective	Stade I-II (A) n=40 Stade III-IV (B) n=38 Opéré	Infertilité tubaire (C) n=157	5.9 (A) 3.6 (B) 7.6 (C) P<0.05: A *vs* B, B *vs* C, A *vs* B	25.7 (A) 17.6 (B) 23.1 (C) P<0.05 :B *vs* C	49.5 (A) 59.8 (B) 54.2 (C) P<0.05 :B *vs* C	/ ET: 43.2 (A) 31.0 (B) 46.9 (C) P<0.05 :B *vs* C, A *vs* B	/ ET : 28.8 (A) 20.7 (B) 27.5 (C) P<0.05 :B *vs* C et A *vs* B
Polat 2014	2005-2012	Étude de cohorte rétrospective	Stade I-II(A) n=72 Stade III-IV(B) n=413 Non opéré	Infertilité tubaire (C) n=131	12.3 (A) 9.9* (B) 12.1 (C) P<0.05	25.9 (A) 22.5 (B) 18.8 (C) NS	75.2 (A) 76.9 (B) 77.6 (C) NS	/ cycle : 34.7 (A) 27.4 (B) 29.8 (C) NS / ET : 50 (A) 39.2 (B) 34.8 (C) NS	/cycle : 30.6 (A) 23.7 (B) 27.5 (C) NS /ET : 42 (A) 34 (B) 32.1 (C) NS

Auteur	Durée	Étude	Groupe étudié	Groupe contrôle	Nombre d'ovocytes ponctionnés	Taux d'implantation	Taux de fécondation	CPR	LBR
Singh 2014	2009-2013	Étude de cohorte rétrospective	Stades III-IV n=78 Opéré	Infertilité tubaire n=110	6.2 7.9 P<0.05	NA	64.8 70.2 P<0.05	24 34 NS	NA
Yang 2016	2014-2015	Étude de cohorte rétrospective	< 35ans : Stade I-II (A)n= 54 cycles Stade III-IV (B) n=154 cycles >35ans : Stade I-II (A) n= 75 cycles Stade III-IV (B) n=87 cycles Non opéré	< 35ans : Sans endométriose (C)n = 287 cycles > 35ans : Sans endométriose (C)n= 381 cycles	< 35ans : 3.46 (A) 3.27 (B) 3.49 (C) NS > 35ans : 2.6 (A) 2.76 (B) 2.92 (C) NS	NA	< 35ans : 93 (A) 97 (B) 95 (C) NS > 35ans : 97 (A) 97 (B) 97(C) NS	< 35ans : 62.96* (A) 45.45 (B) 43.27 (C) P< 0.05 > 35ans : 21.3 (A) 28.7 (B) 27.3 (C) NS	< 35ans : 40.74 (A) 33.76 (B) 27.18 (C) NS > 35ans : 14.7 (A) 18.67 (B) 13.78 (C) NS

Études à partir de 2006 avec effectif > 20 patientes / groupe
CPR : taux de grossesses cliniques, LBR : taux de naissances vivantes, ET : embryon tranféré, NS : Non significatif, NA : Non applicable

Tableau 3 : Effet de l'adénomyose sur les résultats de la FIV (diagnostic de l'adénomyose par échographie)

Auteur	durée	étude	Groupe étudié	Groupe contrôle	Taux d'implantation	Taux de fécondation	Taux de fausses-couches	CPR	LBR
Mijatovic 2010	2002-2007	Rétrospective	Endométriose prouvée chirurgicalement + adénomyose n=20	Endométriose tous stades n=54	31 28.2 NS	48 42 NS	19 26.1 NS		35 30 NS
Costello 2011	2000-2006	Rétrospective	Adénomyose n=37	Toutes causes d'infertilité n=164	28.3 31.6 NS	66.7 71.4 NS	15.4 27.1 NS	35.1 31.1 NS	29.7 26.1 NS
Martinez Canejero 2011	2005-2009	Rétrospective Avec don d'ovocyte	Adénomyose n=152 (A) +/-endométriose associée sans endométriome (n=23)	Endométriose avec endométriome n=144(B) Autres infertilités sans endométriome n=147 (C)	29.6 (A) 33.3 (B) 30.8 (C) NS	NA	13.1 (A) 6.1 (B) 7.2 (C) P < 0.05	40 (A) 44.2 (B) 44.4 (C) NS	26.8 (A) 38 (B) 37.1 (C) P<0.05
Youm 2011	2000-2009	Rétrospective	Toutes causes Épaisseur myomètre entre 2 et 2.5cm (B2) n=29 cycles Epaisseur myomètre >2.5cm (C2) n=52 cycles Avec critères échographiques d'adénomyose	Toutes causes Épaisseur myomètre entre 2 et 2.5cm (B1) n=52 cycles Epaisseur myomètre >2.5cm (C1) n=21 cycles Sans critères échographiques d'adénomyose	27.2 (B1) 12.4 (B2) P=0.007 14 (C1) 11.6 (C2) NS	NA	12.1 (B1) 50 (B2) P=0.01 44.4 (C1) 57.1 (C2) NS	63.5 (B1) 34.5 (B2) P=0.012 42.9 (C1) 26.9 (C2) NS	53.8 (B1) 17.2 (B2) P=0.001 23.8 (C1) 11.5 (C2) NS
Salim 2012	2007	Prospective	Toutes causes n=19	Toutes causes n=256	18.8 29.4 P<0.001	NA	50 2.8 P<0.001	22.2 47.2 P<0.001	11.1 45.9 P<0.001

Auteur	durée	étude	Groupe étudié	Groupe contrôle	Taux d'implantation	Taux de fécondation	Taux de fausses-couches	CPR	LBR
Thalluri 2012	2010-2012	Rétrospective	Toutes causes n=38	Toutes causes n=175	NA	66.7 66.7 NS	25 10.3 NS	23.8 44.6 P=0.017	NA
Benaglia 2014	2012-2013	Prospective	Toutes causes n=49	Toutes causes n=49	32 21 NS	83 86 NS	19 36	43 29 NS	35 18 NS
Yan 2014	2009-2013	Rétrospective	Adénomyose seule n= 77	Toutes causes n=77	2.35 2.26	NA	50 36.9 NS	36.4 45.5 NS	24.8 33.3 P=0.022

CPR : taux de grossesses cliniques, LBR : taux de naissances vivantes, NS : Non significatif, NA : Non applicable

Références

1. Al-Fadhli R, Kelly SM, Tulandi T, Tanr SL. Effects of different stages of endometriosis on the outcome of in vitro fertilization. J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstétrique Gynécologie Can JOGC. oct 2006;28(10):888‑91.

2. Shahrokh Tehrani Nejad E, Hosein Rashidi B, Larti A, Ezabadi Z, Jahangiri N, Azimi Nekoo E. The outcome of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection in endometriosis–associated and tubal factor infertility. Int J Reprod Biomed. 2009;7(1):1–5.

3. Coccia ME, Rizzello F, Mariani G, Bulletti C, Palagiano A, Scarselli G. Impact of endometriosis on in vitro fertilization and embryo transfer cycles in young women: a stage-dependent interference. Acta Obstet Gynecol Scand. nov 2011;90(11):1232‑8.

4. Mohamed AMF, Chouliaras S, Jones CJP, Nardo LG. Live birth rate in fresh and frozen embryo transfer cycles in women with endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. juin 2011;156(2):177‑80.

5. Coelho Neto MA, Martins W de P, Luz CM da, Jianini BTGM, Ferriani RA, Navarro PA. Endometriosis, Ovarian Reserve and Live Birth Rate Following In Vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection. Rev Bras Ginecol E Obstet Rev Fed Bras Soc Ginecol E Obstet. mai 2016;38(5):218‑24.

6. Polat M, Boynukalın FK, Yaralı I, Esinler I, Yaralı H. Endometriosis is not associated with inferior pregnancy rates in in vitro fertilization: an analysis of 616 patients. Gynecol Obstet Invest. 2014;78(1):59‑64.

7. Senapati S, Sammel MD, Morse C, Barnhart KT. Impact of endometriosis on in vitro fertilization outcomes: an evaluation of the Society for Assisted Reproductive Technologies Database. Fertil Steril. juill 2016;106(1):164‑171.e1.

8. González-Comadran M, Schwarze JE, Zegers-Hochschild F, Souza M do CB, Carreras R, Checa MÁ. The impact of endometriosis on the outcome of Assisted Reproductive Technology. Reprod Biol Endocrinol RBE. 24 janv 2017;15(1):8.

9. Lin X-N, Wei M-L, Tong X-M, Xu W-H, Zhou F, Huang Q-X, *et al.* Outcome of in vitro fertilization in endometriosis-associated infertility: a 5-year database cohort study. Chin Med J (Engl). août 2012;125(15):2688‑93.

10. Dong X, Liao X, Wang R, Zhang H. The impact of endometriosis on IVF/ICSI outcomes. Int J Clin Exp Pathol. 2013;6(9):1911‑8.

11. Pop-Trajkovic S, Kopitovic V, Popovic J, Antic V, Radovic D, Zivadinovic R. In vitro fertilization outcome in women with endometriosis & previous ovarian surgery. Indian J Med Res. sept 2014;140(3):387‑91.

12. Singh N, Lata K, Naha M, Malhotra N, Tiwari A, Vanamail P. Effect of endometriosis on implantation rates when compared to tubal factor in fresh non donor in vitro fertilization cycles. J Hum Reprod Sci. avr 2014;7(2):143‑7.

13. Falconer H, Sundqvist J, Gemzell-Danielsson K, von Schoultz B, D'Hooghe TM, Fried G. IVF outcome in women with endometriosis in relation to tumour necrosis factor and anti-Müllerian hormone. Reprod Biomed Online. avr 2009;18(4):582‑8.

14. Opøien HK, Fedorcsak P, Byholm T, Tanbo T. Complete surgical removal of minimal and mild endometriosis improves outcome of subsequent IVF/ICSI treatment. Reprod Biomed Online. sept 2011;23(3):389‑95.

15. Yang X, Huang R, Cai M, Liang X. Endometriosis has no negative impact on outcomes of in vitro fertilisation in women with poor ovarian response. BJOG Int J Obstet Gynaecol. sept 2016;123 Suppl 3:76‑81.

16. Ballester M, Oppenheimer A, d'Argent EM, Touboul C, Antoine J-M, Coutant C, *et al.* Nomogram to predict pregnancy rate after ICSI-IVF cycle in patients with endometriosis. Hum Reprod Oxf Engl. févr 2012;27(2):451‑6.

17. Maignien C, Santulli P, Gayet V, Lafay-Pillet M-C, Korb D, Bourdon M, *et al.* Prognostic factors for assisted reproductive technology in women with endometriosis-related infertility. Am J Obstet Gynecol. 27 nov 2016;

18. Polat M, Yaralı İ, Boynukalın K, Yaralı H. In vitro fertilization for endometriosis-associated infertility. Womens Health Lond Engl. août 2015;11(5):633‑41.

19. Cohen J, Thomin A, Mathieu D'Argent E, Laas E, Canlorbe G, Zilberman S, *et al.* Fertility before and after surgery for deep infiltrating endometriosis with and without bowel involvement: a literature review. Minerva Ginecol. déc 2014;66(6):575‑87.

20. Daraï E, Cohen J, Ballester M. Colorectal endometriosis and fertility. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 9 juin 2016;

21. Guinard E, Collinet P, Lefebvre C, Robin G, Rubod C. Management of infertile women with pelvic endometriosis: a literature review. Minerva Ginecol. 1 déc 2016;

22. Surrey ES. Endometriosis-Related Infertility: The Role of the Assisted Reproductive Technologies. BioMed Res Int. 2015;2015:482959.

23. Littman E, Giudice L, Lathi R, Berker B, Milki A, Nezhat C. Role of laparoscopic treatment of endometriosis in patients with failed in vitro fertilization cycles. Fertil Steril. déc 2005;84(6):1574‑8.

24. Shahine LK, Burney RO, Behr B, Milki AA, Westphal LM, Lathi RB. Embryo quality before and after surgical treatment of endometriosis in infertile patients. J Assist Reprod Genet. mars 2009;26(2‑3):69‑73.

25. Soriano D, Adler I, Bouaziz J, Zolti M, Eisenberg VH, Goldenberg M, *et al.* Fertility outcome of laparoscopic treatment in patients with severe endometriosis and repeated in vitro fertilization failures. Fertil Steril. oct 2016;106(5):1264‑9.

26. Mijatovic V, Florijn E, Halim N, Schats R, Hompes P. Adenomyosis has no adverse effects on IVF/ICSI outcomes in women with endometriosis treated with long-term pituitary down-regulation before IVF/ICSI. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. juill 2010;151(1):62‑5.

27. Costello MF, Lindsay K, McNally G. The effect of adenomyosis on in vitro fertilisation and intra-cytoplasmic sperm injection treatment outcome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. oct 2011;158(2):229‑34.

28. Martínez-Conejero JA, Morgan M, Montesinos M, Fortuño S, Meseguer M, Simón C, *et al.* Adenomyosis does not affect implantation, but is associated with miscarriage in patients undergoing oocyte donation. Fertil Steril. oct 2011;96(4):943‑950.e1.

29. Youm HS, Choi YS, Han HD. In vitro fertilization and embryo transfer outcomes in relation to myometrial thickness. J Assist Reprod Genet. nov 2011;28(11):1135‑40.

30. Salim R, Riris S, Saab W, Abramov B, Khadum I, Serhal P. Adenomyosis reduces pregnancy rates in infertile women undergoing IVF. Reprod Biomed Online. sept 2012;25(3):273‑7.

31. Thalluri V, Tremellen KP. Ultrasound diagnosed adenomyosis has a negative impact on successful implantation following GnRH antagonist IVF treatment. Hum Reprod Oxf Engl. déc 2012;27(12):3487‑92.

32. Benaglia L, Cardellicchio L, Leonardi M, Faulisi S, Vercellini P, Paffoni A, *et al.* Asymptomatic adenomyosis and embryo implantation in IVF cycles. Reprod Biomed Online. nov 2014;29(5):606‑11.

33. Yan L, Ding L, Tang R, Chen Z-J. Effect of adenomyosis on in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection outcomes in infertile women: a retrospective cohort study. Gynecol Obstet Invest. 2014;77(1):14‑8.

34. Vercellini P, Consonni D, Dridi D, Bracco B, Frattaruolo MP, Somigliana E. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Oxf Engl. mai 2014;29(5):964‑77.

35. Ballester M, Oppenheimer A, Mathieu d'Argent E, Touboul C, Antoine J-M, Nisolle M, *et al.* Deep infiltrating endometriosis is a determinant factor of cumulative pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection/in vitro fertilization cycles in patients with endometriomas. Fertil Steril. févr 2012;97(2):367‑72.

36. Maheshwari A, Gurunath S, Fatima F, Bhattacharya S. Adenomyosis and subfertility: a systematic review of prevalence, diagnosis, treatment and fertility outcomes. Hum Reprod Update. juill 2012;18(4):374‑92.

37. Niu Z, Chen Q, Sun Y, Feng Y. Long-term pituitary downregulation before frozen embryo transfer could improve pregnancy outcomes in women with adenomyosis. Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol. déc 2013;29(12):1026‑30.

38. Tremellen K, Russell P. Adenomyosis is a potential cause of recurrent implantation failure during IVF treatment: Adenomyosis and implantation failure. Aust N Z J Obstet Gynaecol. juin 2011;51(3):280‑3.

39. Park CW, Choi MH, Yang KM, Song IO. Pregnancy rate in women with adenomyosis undergoing fresh or frozen embryo transfer cycles following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. Clin Exp Reprod Med. 2016;43(3):169.

40. D'Hooghe TM, Denys B, Spiessens C, Meuleman C, Debrock S. Is the endometriosis recurrence rate increased after ovarian hyperstimulation? Fertil Steril. août 2006;86(2):283‑90.

41. Benaglia L, Somigliana E, Vighi V, Ragni G, Vercellini P, Fedele L. Rate of severe ovarian damage following surgery for endometriomas. Hum Reprod Oxf Engl. mars 2010;25(3):678‑82.

42. Benaglia L, Pasin R, Somigliana E, Vercellini P, Ragni G, Fedele L. Unoperated ovarian endometriomas and responsiveness to hyperstimulation. Hum Reprod Oxf Engl. juin 2011;26(6):1356‑61.

43. Coccia ME, Rizzello F, Gianfranco S. Does controlled ovarian hyperstimulation in women with a history of endometriosis influence recurrence rate? J Womens Health 2002. nov 2010;19(11):2063‑9.

44. Santulli P, Bourdon M, Presse M, Gayet V, Marcellin L, Prunet C, *et al.* Endometriosis-related infertility: assisted reproductive technology has no adverse impact on pain or quality-of-life scores. Fertil Steril. avr 2016;105(4):978‑987.e4.

45. Setúbal A, Sidiropoulou Z, Torgal M, Casal E, Lourenço C, Koninckx P. Bowel complications of deep endometriosis during pregnancy or in vitro fertilization. Fertil Steril. févr 2014;101(2):442‑6.

46. Brosens IA, Lier MC, Mijatovic V, Habiba M, Benagiano G. Severe spontaneous hemoperitoneum in pregnancy may be linked to in vitro fertilization in patients with endometriosis: a systematic review. Fertil Steril. 1 sept 2016;106(3):692‑703.

47. Pabuccu R, Onalan G, Kaya C. GnRH agonist and antagonist protocols for stage I-II endometriosis and endometrioma in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. Fertil Steril. oct 2007;88(4):832‑9.

48. Ruggiero M, Araujo Viana G, Di Berardino OM, Simi G, Papini F, Genazzani AR, *et al.* Comparison between GnRH agonist and antagonist protocols for severe endometriosis in assisted reproductive cycles. J Endometr. 2012;4(1):42‑7.

49. Rodriguez-Purata J, Coroleu B, Tur R, Carrasco B, Rodriguez I, Barri PN. Endometriosis and IVF: are agonists really better? Analysis of 1180 cycles with the propensity score matching. Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol. sept 2013;29(9):859‑62.

50. Abu Hashim H. Aromatase Inhibitors for Endometriosis-Associated Infertility; Do We Have Sufficient Evidence? Int J Fertil Steril. déc 2016;10(3):270‑7.

51. Lossl K, Loft A, Freiesleben NLC, Bangsbøll S, Andersen CY, Pedersen AT, *et al.* Combined down-regulation by aromatase inhibitor and GnRH-agonist in IVF patients with endometriomas-A pilot study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. mai 2009;144(1):48‑53.

52. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(1):CD004635.

53. Rickes D, Nickel I, Kropf S, Kleinstein J. Increased pregnancy rates after ultralong postoperative therapy with gonadotropin-releasing hormone analogs in patients with endometriosis. Fertil Steril. oct 2002;78(4):757‑62.

54. Surrey ES, Silverberg KM, Surrey MW, Schoolcraft WB. Effect of prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in patients with endometriosis. Fertil Steril. oct 2002;78(4):699‑704.

55. Ma C, Qiao J, Liu P, Chen G. Ovarian suppression treatment prior to in-vitro fertilization and embryo transfer in Chinese women with stage III or IV endometriosis. Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet. févr 2008;100(2):167‑70.

56. Surrey ES. Endometriosis and assisted reproductive technologies: maximizing outcomes. Semin Reprod Med. mars 2013;31(2):154‑63.

57. Tamura H, Takasaki A, Nakamura Y, Numa F, Sugino N. A pilot study to search possible mechanisms of ultralong gonadotropin-releasing hormone agonist therapy in

IVF-ET patients with endometriosis. J Ovarian Res. 21 oct 2014;7(1):100.

58. Decleer W, Osmanagaoglu K, Verschueren K, Comhaire F, Devroey P. RCT to evaluate the influence of adjuvant medical treatment of peritoneal endometriosis on the outcome of IVF. Hum Reprod Oxf Engl. sept 2016;31(9):2017‑23.

59. de Ziegler D, Gayet V, Aubriot FX, Fauque P, Streuli I, Wolf JP, *et al.* Use of oral contraceptives in women with endometriosis before assisted reproduction treatment improves outcomes. Fertil Steril. déc 2010;94(7):2796‑9.

60. van der Houwen LEE, Mijatovic V, Leemhuis E, Schats R, Heymans MW, Lambalk CB, *et al.* Efficacy and safety of IVF/ICSI in patients with severe endometriosis after long-term pituitary down-regulation. Reprod Biomed Online. janv 2014;28(1):39‑46.

61. He Y, Wu H, He X, Xing Q, Zhou P, Cao Y, *et al.* Administration of atosiban in patients with endometriosis undergoing frozen-thawed embryo transfer: a prospective, randomized study. Fertil Steril. août 2016;106(2):416‑22.

62. Komsky-Elbaz A, Raziel A, Friedler S, Strassburger D, Kasterstein E, Komarov*sky* D, *et al.* Conventional IVF *versus* ICSI in sibling oocytes from couples with endometriosis and normozoospermic semen. J Assist Reprod Genet. févr 2013;30(2):251‑7.

25. Endométriome et prise en charge en FIV

RPC CNGOF HAS 2017

Recherche documentaire

La recherche a été limitée aux publications en langue anglaise et française. Elle a porté sur la période de janvier 2006 à décembre 2016, une veille a été réalisée jusqu'en 1er avril 2017.

Une recherche bibliographique a été réalisée sur la base de données *Medline* sur la période 2006-2016, avec les mots clés suivants : (("endometriosis"[MeSH Terms] OR "endometriosis"[All Fields] OR "endometrioma"[All Fields]) AND ("J In Vitro Fert Embryo Transf"[Journal] OR "ivf"[All Fields])) AND ("2006/01/01"[PDAT] : "2016/12/31"[PDAT]), (("endometriosis"[MeSH Terms] OR "endometriosis"[All Fields] OR "endometrioma"[All Fields]) AND ("ethanol"[MeSH Terms] OR "ethanol"[All Fields]) AND ("sclerotherapy"[MeSH Terms] OR "sclerotherapy"[All Fields])) AND ("2006/01/01"[PDAT] : "2016/12/31"[PDAT]),

En complément, pour la littérature française, une recherche bibliographique a également été réalisée sur la base de données de la BDSP.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- Cochrane Library http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/cochrane_search_fs.html
- https://www.eshre.eu/.../ESHRE-guideline-on-endometriosis-2013

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

Cette recherche documentaire a permis d'identifier **494** références. **Quatre-vingt-cinq** ont été analysées et **64** ont été retenues pour cette étude.

Quel est l'impact de la présence d'un endométriome sur les résultats lors d'une stimulation pour FIV ? Cf. Tableau 1 (1-9)

De nombreuses données existent sur les résultats de la FIV en cas d'endométriome. Cependant, il s'agit principalement d'études rétrospectives avec des groupes de patientes hétérogènes (endométriome unique ou multiple, unilatéral ou bilatéral, parfois antécédent de kystectomie pour certaines, etc.) comparées à des groupes contrôles hétérogènes : endométriose sans endométriome, ovaire controlatéral sain, endométriome et antécédent de kystectomie, infertilité tubaire, cause masculine, etc. De plus, il s'agit principalement d'endométriomes de petite taille < 6 cm et en moyenne de 2 cm.

L'analyse de ces différentes études publiées depuis 2006 ne retrouve pas de différences en termes de taux de grossesse ou de taux de naissances vivantes, qu'il y ait un endométriome présent ou non au moment de la stimulation pour FIV. Les taux de grossesses cliniques retrouvés se situent entre 30 et 50 % (1-5).

Cependant, certaines études retrouvent une diminution significative du nombre d'ovocytes ponctionnés en cas d'endométriome (1,3,4). L'endométriome semblerait ainsi donc plutôt altérer la quantité ovocytaire plutôt que sa qualité, puisque cela n'influe pas sur les taux de grossesse. Ceci n'est pas retrouvé de manière systématique (2,5), et d'autres études rapportent l'absence d'effet de l'endométriome sur le nombre d'ovocytes ponctionnés par rapport à des ponctions chez des femmes sans endométriome (6-9). Almog a également montré qu'il n'y avait pas d'effet de la taille ou du nombre d'endométriomes sur le nombre d'ovocytes ponctionnés (9).

La présence d'endométriome oblige également à des doses de gonadotrophines plus élevées (1,2,4,5) mais ce n'est pas toujours le cas (3,10). Les durées de stimulation ne semblent par contre pas modifiées par la présence d'un endométriome (2-4).

Les revues de la littérature issues de ces études récentes concluent donc que l'endométriome semble altérer la quantité ovocytaire avec un nombre d'ovocytes ponctionnés moindre, mais pas sa qualitén avec des taux de fécondation, d'implantation, de grossesses cliniques et de naissances vivantes similaires en cas d'endométriome (10-13).

Il n'y a pas d'impact des endométriomes (de moins de 6 cm) sur la qualité des embryons et les résultats finaux de la FIV en termes de grossesse et d'accouchement, malgré une diminution possible du nombre d'ovocytes ponctionnés et des doses de gonadotrophines potentiellement plus élevées (NP3). Il n'y a pas de données dans la littérature pour les endométriomes de taille > 6 cm.

La découverte d'un endométriome lors d'une stimulation pour FIV ne doit donc pas conduire à une interruption de la tentative (Grade C).

Quel est l'impact d'un endométriome opéré sur les résultats de la FIV ? Cf. Tableau 2 (5,14-26)

La revue de la littérature récente et méta-analyse de Hamdan de 2015 (10) montre que les patientes ayant eu un traitement chirurgical de leur endométriome avant FIV par rapport à celles qui n'en ont pas eu ont un taux de grossesses cliniques et un taux de naissances vivantes similaires.

En effet, l'ensemble des études publiées depuis les dernières recommandations de 2006 ne retrouvent pas de différences significatives entre un endométriome opéré et un groupe contrôle en ce qui concerne le taux d'implantation, de grossesses cliniques et de naissances vivantes. Selon les études, les groupes contrôles sont différents : endométriose pelvienne sans endométriome, ovaire controlatéral, endométriome non opéré, infertilité tubaire, etc. Les principales différences s'observent sur une diminution du nombre d'ovocytes ponctionnés, une réserve ovarienne plus faible (en termes d'AFC altéré ou de taux de FSH à J3 élevé) ou des doses totales de

gonadotrophines supérieures en cas d'antécédent de chirurgie (5,14-25), même si cela n'est pas retrouvé de manière systématique dans toutes les études (26). Il semble donc que l'antécédent de chirurgie d'endométriome altère la réserve ovarienne et soit responsable d'une stimulation plus forte.

En cas d'antécédent d'une première chirurgie pour endométriome, les résultats de la FIV (taux de grossesse et taux de naissances vivantes) ne sont pas modifiés (NP3) ; on observe une tendance à une diminution de la réserve ovarienne avec un nombre d'ovocytes ponctionnés diminués et des doses de gonadotrophines utilisées supérieures (NP3).

Faut-il opérer les endométriomes avant FIV ?

De nombreuses revues de la littérature montrent que la chirurgie des endométriomes avant FIV n'améliore pas les taux de grossesse (27-33). Les études plaident plutôt en faveur de la non-intervention.

L'intérêt de la chirurgie serait plutôt de diminuer les douleurs en cas de patiente symptomatique, d'éviter les complications infectieuses, de faciliter l'accès aux follicules au moment de la ponction en cas d'endométriome volumineux, d'éliminer tout risque de malignité en cas de doute diagnostique en permettant d'apporter une preuve histologique (11,28,33-35).

Le risque d'abcès tubo-ovarien post-ponction est très faible ; peu de cas sont rapportés dans la littérature. La revue de la littérature récente de Somigliana n'est pas en faveur d'une chirurgie prophylactique pour éviter ce risque, celui-ci étant estimé à ≤ 1,7 %. Cependant le risque existe et, en prévention, il convient de ne pas ponctionner les endométriomes pendant la ponction ovocytaire, d'utiliser une antibioprophylaxie et de désinfecter le vagin à la bétadine avant la ponction (33,35-37). L'étude rétrospective de Villette a analysé sur 4 ans la survenue d'un abcès tubo-ovarien chez des patientes endométriosiques et la réalisation ou non d'AMP. Sur les dix cas rapportés, seuls trois avaient bénéficié d'une ponction ovocytaire avec des délais entre l'apparition de l'abcès et la ponction allant de 16 à 102 jours. Les abcès tubo-ovariens semblent, selon elle, plus liés à des cas sporadiques liés à l'endométriose elle-même qu'à des complications propres de l'AMP (38). Une antibioprophylaxie au moment de la ponction ovocytaire peut être utilisée, comme le proposent les recommandations de l'ESHRE (39).

Le but de la chirurgie serait donc, en plus du traitement des douleurs chez la patiente symptomatique, le retrait de la lésion permettant une analyse anatomo-pathologique et une restauration de l'anatomie pelvienne, permettant de laisser une place aux grossesses spontanées (26).

L'expectative avant FIV tient donc compte des facteurs associés (âge, durée d'infertilité, réserve ovarienne, antécédents chirurgicaux pour endométriome, symptomatologie, facteurs d'infertilité associés) (28,34).

La chirurgie diminue la réserve ovarienne, puisque les études s'accordent à retrouver une baisse de l'AMH, de l'AFC et une moins bonne réponse aux stimulations ovariennes (5,15,17,22,29,30,33,40-42). Cependant, Vignali, en 2015, a montré une restauration de la réserve ovarienne un an après la chirurgie, la majorité des études sus-citées évaluant la réserve ovarienne 3 mois après la chirurgie. Le *timing* de la chirurgie par rapport au désir de grossesse est donc un facteur supplémentaire à prendre en compte (43).

L'essai randomisé de Demirol de 2006 (22), entre traitement chirurgical avant ICSI ou ICSI directe, est en faveur de ces conclusions, puisque, en cas de chirurgie, la stimulation est plus longue, les doses de gonadotrophines augmentées, le nombre moyen d'ovocytes ponctionnés diminué pour des taux de fécondation, d'implantation et de grossesse similaires (NP1). Ceci est confirmé par l'étude de Somigliana qui retrouve une altération des résultats de la FIV après chirurgie en cas d'endométriomes bilatéraux (20).

Ces résultats sont à modérer aussi selon la taille de l'endométriome, car le seuil est différent selon le but recherché :

- Seuil de 3 cm évoqué pour les douleurs et l'accès aux follicules (1,2), pour l'absence de preuve d'amélioration des taux de grossesse pour la KIP des endométriomes > 3 cm avant FIV comme rapporté dans les *guidelines* de l'ESHRE (27,39,44,45), pour la diminution de la réponse ovarienne avec diminution du nombre de follicules > 16 mm et du nombre d'ovocytes ponctionnés quand endométriome > 3 cm (46) ;
- Seuil de 4 cm évoqué pour l'amélioration de la réponse ovarienne et l'accès aux follicules pendant la ponction (47), pour l'amélioration des résultats globaux en FIV (6) et par rapport aux dommages de la réserve ovarienne avec la taille de l'endométriome (plus important au-delà de 4 cm) (42) ;
- Seuil de 6 cm évoqué lors des dernières recommandations du CNGOF, en dessous duquel ni le traitement chirurgical, ni la ponction ne sont recommandés avant la FIV (48).

Le traitement chirurgical des endométriomes avant FIV n'est pas recommandé à seule fin d'améliorer la fertilité, car il n'améliore pas les résultats de la FIV (Grade B). Il est à discuter en cas de symptomatologie douloureuse, et en fonction de la taille dont le seuil reste à définir et/ou en cas de doute diagnostic afin d'éliminer tout risque de malignité. Les indications associées de la prise en charge en AMP (âge maternel, durée d'infertilité, infertilité masculine) sont également à prendre en compte (Grade C).

Quelle est la place de l'aspiration et de l'alcoolisation?

Certaines études montrent un effet négatif des endométriomes sur le cortex adjacent, avec altération de la réserve ovarienne (49-51).

Les études s'accordent à déconseiller les chirurgies itératives du fait de leur effet sur la réserve ovarienne et de la diminution des taux de grossesse (40,52-54).

Les données de la littérature sont discordantes sur la place de l'aspiration par voie transvaginale des endométriomes avant FIV.

L'étude rétrospective de Xing compare les résultats de la FIV avec ou sans ponction d'un endométriome récidivant avec antécédent de kystectomie intrapéritonéale (KIP) (n = 38 endométriomes laissés en place *versus* n = 41 endométriomes aspirés). Aucune différence n'est retrouvée en termes de nombre d'ovocytes ponctionnés et de taux d'implantation et de taux de grossesse (14).

L'aspiration d'endométriome récidivant avant FIV ne modifie pas les résultats de la FIV en comparaison à l'expectative (14).

Par ailleurs, l'étude rétrospective de Guo compare les résultats de la FIV après aspiration d'un endométriome entre une à trois fois associée à des agonistes de la GnRH, à un traitement par agonistes de la GnRH seuls. Les résultats de la FIV sont meilleurs après aspiration, avec des taux d'implantation et de grossesse plus élevés (respectivement 29,35 % *versus* 20,71 et 47,76 *versus* 39,21 %, $p < 0,05$) et une augmentation du nombre de follicules ponctionnés. Cette différence peut s'expliquer par la persistance des endométriomes dans le groupe avec agonistes seuls car, dans ce groupe, seulement 30 % des endométriomes ont disparu (55).

Néanmoins, l'étude de Pabuccu de 2004 compare les résultats pour des endométriomes < 6 cm en fonction de quatre groupes : des endométriomes avec aspiration (n = 41), des endométriomes sans aspiration (n = 40), un antécédent de chirurgie d'endométriome mais sans récidive (n = 44) et des infertilités tubaires (n = 46). L'aspiration des endométriomes n'améliore pas le taux de fécondation, le taux d'implantation et le taux de grossesse par rapport à l'expectative ou un antécédent de chirurgie d'endométriome ou une infertilité tubaire (56).

Si on compare l'aspiration à la chirurgie, l'étude de Yamamoto qui compare la chirurgie à l'aspiration en cas d'endométriome uni- ou bilatéral ne retrouve pas de différences sur le taux de fécondation ou le taux de grossesse (19).

La revue de la littérature récente de Hamdan ne retrouve également pas de différences sur les résultats de la FIV entre aspiration et KIP avant FIV (10).

Il n'est pas recommandé de réaliser une aspiration transvaginale systématique sous contrôle échographique des endométriomes avant FIV afin d'augmenter les taux de grossesse (Grade C).

L'étude rétrospective de Park, comparant 53 patientes bénéficiant de deuxième chirurgie avant FIV et 68 patientes sans deuxième chirurgie avant FIV pour endométriome récidivant, retrouve une diminution de la réponse ovarienne (augmentation des doses de gonadotrophines, diminution du nombre d'ovocytes matures et du nombre d'embryons) et une altération des résultats de la FIV en termes de taux de grossesses cliniques et de taux d'implantation. Il s'agissait de chirurgie de deuxième ligne en cas de récurrence d'un endométriome > 3 cm avant FIV après traitement chirurgical premier dans des stades 3-4 (57).

La récidive des endométriomes avant FIV avec antécédent de kystectomie ne modifie pas les résultats de la FIV avec des taux de grossesse et des taux de naissances vivantes par transfert similaires, avec respectivement, dans l'étude de Polat de 2014, des taux de grossesse de 35,4 % et de 30,3 % en l'absence de récidive (n = 112) contre 36,3 % et 30,1 % en cas de récidive (n = 125) (58), et, dans l'étude de Dong de 2014, des taux de grossesse de 43,1 % et de 37,9 % en l'absence de récidive (n = 153) contre 45,1 % et 35,2 % en cas de récidive (n = 71) (2).

C'est donc la réintervention qui semble délétère, et non la récidive de l'endométriome (NP3).

L'alcoolisation est un geste simple, rapide et efficace sur les douleurs et la récurrence (59-63). Le taux de récidive est variable dans les études, selon les techniques utilisées, allant de 13 à 56 %.

Il y a peu d'études qui comparent l'alcoolisation aux autres traitements. Le nombre de cas est faible et les groupes contrôles différents. L'essai contrôlé randomisé d'Aflatoonian compare l'alcoolisation des endométriomes récidivants > 3 cm (n = 20) à l'absence d'alcoolisation (n = 20), 3 mois avant la FIV. Les résultats montrent une tendance à un meilleur taux de grossesses cliniques en cas d'alcoolisation, bien que non significative (27,8 % *vs* 15 %, p = 0,616), probablement liée aux faibles effectifs (64).

Lee compare la chirurgie des endométriomes par KIP (n = 36) avec l'alcoolisation (n = 29) et avec un groupe contrôle d'endométriome de plus de 3 cm sans traitement en première intention. Le nombre d'ovocytes ponctionnés et fécondés est diminué avec la chirurgie par rapport à l'alcoolisation ou à l'absence de traitement, mais les taux de grossesses cliniques et de naissances vivantes sont similaires entre les groupes (17).

Une étude prospective de Yazbeck compare l'alcoolisation (n = 31) *versus* la KIP (n = 26) d'endométriome récidivant > 2 cm avec antécédent de kystectomie première. Cette étude retrouve une augmentation significative du taux de grossesses cumulées (55,2 % *vs* 26,9 %, p = 0,03) et du taux de grossesses évolutives (48,3 % *vs* 19,2 %, p = 0,04) en cas d'alcoolisation (62).

La place de l'alcoolisation est surtout évaluée en cas d'endométriome récidivant sur l'efficacité du traitement avec le risque de récidive (59,61-63), mais peu sur la fertilité ultérieure en FIV (17,62). Dans l'étude de Chang, 15,8 % de patientes sont enceintes à 12 mois, dont la plupart de façon spontanée (61).

Il n'y a pas de bénéfices d'une seconde chirurgie en cas d'endométriome récidivant pour améliorer les résultats de la FIV ; l'effet serait même délétère (NP3).

La récidive d'un endométriome en cas d'antécédent de kystectomie ne modifie pas les résultats de la FIV (NP3). Les données de la littérature sont insuffisantes pour recommander l'aspiration transvaginale sous contrôle échographique des endométriomes avant FIV, y compris en cas

d'endométriome récidivant (Grade C). En cas d'endométriome récidivant pouvant gêner la ponction ovocytaire, celui-ci peut être drainé par voie vaginale avec ou sans alcoolisation (NP3).

Tableau 1 : Présence d'endométriome et résultats de la FIV

Auteur	Période d'étude	Type d'étude	Endométriome	Groupe contrôle	Nombre d'ovocytes ponctionnés	Dose FSH totale (UI) ou par jour (UI/jour) ou nb d'ampoules (amp)	Taux de fécondation (%)	Taux d'implantation (%)	CPR (%)	LBR (%)
Ashrafi 2014	2005-2007	Cohorte prospective	Endométriome uni- ou bilatéral taille < 3cm n=47	Infertilité masculine n=57	6.6+/-3.7 Vs 10.4+/-5.2 P<0.001	31.8 Vs 24 amp P=0.001	73 Vs 59 P<0.001	15 Vs 11.9 NS	37.5 Vs 26.4 NS	NA
Dong 2014	2011-2013	Rétrospective	Endométriome sans ATCD de KIP taille non précisée n=68 (A)	Endométriome et ATCD de KIP (B) n= 71 Pas d'endométriome et ATCD de KIP (C) n=153	9.0 +/-5.5 (A) 8.3+/-4.8 (B) 9.5 +/-5.5(C) NS	3122.8 (A) 2954.7 (B) 2741.7 (C) UI A *vs* C p= 0.043	60.7 (A) 64.6 (B) 58.8 (C) NS	34.4 (A) 30.8 (B) 28.3 (C) NS	51.5 (A) 45.1 (B) 43.1 (C) NS	42.6 (A) 35.2 (B) 37.9 (C) NS
Benaglia 2013	2006-2010	Rétrospective	Endométriomes bilatéraux sans ATCD de KIP taille moy 20-23mm n= 39	Sans endométriome et sans ATCD de KIP n= 78	7.1+/-3.2 Vs 9.8+/-5.5 P< 0.001	2.605 Vs 2.365 UI NS		22 Vs 23 NS	31 Vs 33 NS	23 Vs 29 NS
Benaglia 2012	2005-2009	Rétrospective	Au moins 1 endométriome +/- ATCD de KIP (51%) Taille >1cm Taille moy 22mm n= 78	Cause masculine n=65 Facteur tubaire n=30 IOP n=61 N=156	7.2+/-3.7 Vs 9.9+/-4.5 P<0.001	2267 Vs 1855 UI P=0.001	NA	NA	NA	78 Vs 83 NS
Bongioranni 2011	NA	Rétrospective	Endométriome sans ATCD de KIP (14% bilat)	Infertilité tubaire n=174 (C)	9.4+/-4.6 (A) 9.6+/-4.0 (C) NS	2339 (A) Vs 2537 (C) UI P<0.001	67.7 (A) 70.2 (C) NS	24.2 (A) 22.1 (C) NS	48.4 (A) 40.1	34.6 (A) 30.8

Auteur	Période d'étude	Type d'étude	Endométriome	Groupe contrôle	Nombre d'ovocytes ponctionnés	Dose FSH totale (UI) ou par jour (UI/jour) ou nb d'ampoules (amp)	Taux de fécondation (%)	Taux d'implantation (%)	CPR (%)	LBR (%)
			taille ≤ 6cm n=142 (A)						(C) NS	(C) NS
Demirel 2016	2013-2015	Prospective observationnelle	Endométriome unilat taille ≤ 4cm n= 20	Ovaire controlatéral sans endométriome n= 20	5.3+/-3.6 Vs 4.3+/-2.7 NS	NA	82 *vs* 85 NS	NA	NA	NA
Lima 2015	2011-2012	Rétrospective	Au moins 1 endométriome unilatéral Taille moy 19.9mm n=37	Ovaire controlatéral n=37	3.1+/-3.4 Vs 3.0+/-3.6 NS	NA	NA	NA	NA	NA
Kiran 2012	NA	Rétrospective	Endométriome uni- ou bilatéral (24%) Taille moy 23-26mm n=29	Infertilité inexpliquée n=51	12.4+/-8.3 12.2+/-8.6 NS	NA	NA	NA	NA	NA
Almog 2011	2006-2009	Rétrospective	Endométriome unilatéral Taille moy 28mm n=81	Sans endométriome n=162	11.9 +/- 0.8 Vs 11.4 +/-0.5 NS	3847 Vs 3580 NS	NA	NA	NA	NA

CPR : taux de grossesses cliniques, LBR : taux de naissances vivantes, NS : Non significatif, NA : Non applicable

Tableau 2 : Endométriome opéré et résultats de la FIV

Auteur	Période d'étude	Type d'étude	Endométriome avec traitement chirurgical	Groupe contrôle	Nombre d'ovocytes ponctionnés	AFC Ou FSH J3 (mUI/mL)	Dose FSH totale (UI) ou par jour (UI/jour) ou nb d'ampoules (amp)	Taux de fécondation %	Taux d'implantation %	CPR %	LBR %
Xing 2016		rétrospective	KIP sans récidive (B) n=125	Endométriose pelvienne sans endométriome (A) n=176 Endométriome récidivant avec ATCD de KIP (C) n=38 Endométriome récidivant avec ATCD de KIP et aspiration avant FIV (D) n=41	7.98 (B) 10.11 (A) 9.79 (C) 9.90 (D) P<0.005	9.52 (B) 8.61 (A) 8.58 (C) 11 (D)* P<0.05	2983 (B) 2337 (A)* 2785 (C) 2957 (D) UI P<0.05	NA	31.52 (B) 31.45 (A) 35.29 (C) 40.48 (D) NS	49.6 (B) 50.57 (A) 57.89 (C) 53.66 (D) NS	NA
Harada 2015	2010-2013	retrospective	Endométriome > 3cm unilatéral opéré n=21	Ovaire controlatéral n=21	2.2 5.1 P=0.009	NA	NA	63.6 69.5 NS	NA	40 25 NS	NA
Roustan 2015	2010-2014	rétrospective	IOP après KIP uni- ou bilatérale n= 51	IOP idiopathique sans endométriose et sans ATCD de kyste ovarien n=116	5.5 6.2 NS	8.3 8.6 mUI/mL NS	2881 2526 UI P=0.005	65.7 47.2 P<0.001	7.2 13.5 P=0.01	11.2 20.6 P=0.02	7.2 16.9 P=0.01

Auteur	Période d'étude	Type d'étude	Endométriome avec traitement chirurgical	Groupe contrôle	Nombre d'ovocytes ponctionnés	AFC Ou FSH J3 (mUI/mL)	Dose FSH totale (UI) ou par jour (UI/jour) ou nb d'ampoules (amp)	Taux de fécondation %	Taux d'implantation %	CPR %	LBR %
Lee 2014	2008-2012	Rétrospective	KIP n=36 (A) Alcoolisation n=29 (B)	Endométriome >3cm sans traitement (C)	8.2+/-4.7 (A) Vs 12.4+/-7.6 (B) Vs 12.4+/-7.5 (C) P= 0.016	8.2 (A) 11.1 (B) 11.2 (C) P<0.05	1940 (A) 2015 (B) 1818 (C) UI NS	NA	NA	36.1 (A) Vs 41.3 (B) Vs 38.8 (C) NS	33.3 (A) Vs 40.7 (B) Vs 33.3 (C) NS
Bongiorannni 2011	NA	Rétrospective	Endométriome opéré avant FIV ≤ 6cm n= 112 (B)	Infertilité tubaire n=174 (C)	8.2+/-5.3 (B) 9.6+/-4.0 (C) P< 0.03	11.7 (B) 16.6 (C) P<0.001	3298 (B) 2537 (C) UI P<0.001	73.4 (B) 70.2 (C) NS	24.6 (B) 22.1 (C) NS	44.1 (B) 40.1 (C) NS	25.8 (B) 30.8 (C) NS
Kuroda 2009	2006-2008	Rétrospective	Endométriome opéré (B) n=36 / 51 cycles uni- (26 cycles) ou bilatéraux (25 cycles)	Endométriome non traité n=18/ 31 cycles(A) uni- (12 cycles) ou bilatéraux (19 cycles) Endométriose sans endométriome n=7 /15 cycles (C) Infertilité tubaire n=21 /27cycles (D)	1.6+/-2.1 (A) 1.2+/-1.1 (B) 1.3+/-1.0 (C) 1.8+/-1.3 (D) NS	10.5 (A) 11.2 (B) 10.9 (C) 7.7 (D) UI/ml P<0.01	NA	NA	19.4 (A) 15.7 (B) 26.7 (C) 25.9 (D) NS	30.0 (A) 29.6 (B) 44.4 (C) 30.4(D) NS	25 (A) 22.2 (B) 33.3 (C) 21.7 (D) NS

Auteur	Période d'étude	Type d'étude	Endométriome avec traitement chirurgical	Groupe contrôle	Nombre d'ovocytes ponctionnés	AFC Ou FSH J3 (mUI/mL)	Dose FSH totale (UI) ou par jour (UI/jour) ou nb d'ampoules (amp)	Taux de fécondation %	Taux d'implantation %	CPR %	LBR %
Yamamoto 2009	2000-2008	Rétrospective	Chirurgie endométriome uni- (A) n=17 (53% de KIP) ou bilatéral (B) n=24 (83% de KIP) Ou aspiration endométriome uni- (a) n=12 ou bilatéral (b) n=11	Endométriose péritonéale (C) n=50	10.2+/-8.1 (A) 6.7+/-6.0 (B) 8.6+/-5.3 (a) 11.9+/-6.6 (b) 8.3+/-6.3 (C) B *vs* b p<0.05	NA	1809 (A) 1889 (B) 1753 (a) 1755 (b) 1861 (C) UI NS	71.7 (A) 53.8 (B) 66.7 (a) 72.1 (b) 62 (C) NS	NA	52 (A) 35 (B) 36 (a) 53 (b) 44 (C) NS	NA
Somigliana 2008	2002-2007	Rétrospective	Endométriomes bilatéraux opérés (diam moy= 40mm à droite et 43 mm à gauche) n= 68	Infertilité tubaire ou inexpliquée n=136	5.7 7.2 P=0.04	11.6 7.6 UI/ml P<0.001	333 212 UI/jour P<0.001	NA	7% 16% P=0.048	7% 19% P=0.037	4% 17% P=0.013
Nakagawa 2007	2002-2006	Rétrospective	Endométriome opéré par KIP (taille moy= 4cm) n= 10	Pas d'endométriose n=70	9.2+/-6.9 8.4+/-5.5 NS	NA	25.9 25.6 Amp NS	NA	NA	50 41.4 NS	NA
Pabuccu 2007	2002-2006	Essai contrôlé randomisé	Endométriome opéré (A) n=81	Endométriome non traité (B) n=67 Endométriose péritonéale (C)	9.3+/-5.2 (A)* 7.4+/-4 (B)* 12.7+/-6.1 p<0.05	3.1 (A) 4.2 (B) 5.2 (C) P<0.05 8.8 (A)	31 (A) 29.2 (B) 28 (C) Amp P<0.05	67.5 (A) * 74.6 75 P<0.05	19.3 (A) 13.6 (B) 17.1 (C) NS	22 (A) 22.3 (B) 30.6 (C) NS	NA

Auteur	Période d'étude	Type d'étude	Endométriome avec traitement chirurgical	Groupe contrôle	Nombre d'ovocytes ponctionnés	AFC Ou FSH J3 (mUI/mL)	Dose FSH totale (UI) ou par jour (UI/jour) ou nb d'ampoules (amp)	Taux de fécondation %	Taux d'implantation %	CPR %	LBR %
				n=98		6.7 (B) 5.4 (C) UI/ml P< 0.001					
Demirol 2006	2001-2005	Essai contrôlé randomisé	Endométriome n= 49	Endométriome non traité n=50			4575 3675 UI P=0.001	86 88 NS	16.5 18.5 NS	34 38 NS	
Esinler 2006	NA	Rétrospective	Endométriome >3cm opéré par KIP uni- (A) n=34 ou bilatéral (B) n= 23	Infertilité tubaire (C) n=99	14.5+/-6.2 (A) 7.1+/-4.4 (B)* 11.1+/-+6.1 (C) P<0.05	7.1 (A) 8.1 (B) 7.3 5 (C) mUI/mL NS	2655.8 (A) 3423.4 (B) 2519.4 (C) UI B *vs* A et C P<0.05	NA	23 (A) 27 (B) 19.1 (C) NS	45.2 (A) 44.4 (B) 47.8 (C) NS	NA
Matalliotakis 2007	1996-2002	rétrospective	Endométriome opéré par KIP n=68	Infertilité tubaire n=106	9.4+/-6.7 12.3+/-7.1 P<0.001	7.2 6.5 mUI/mL NS	48.8 42.2 Amp P=0.06	60.2 60.1 NS	11.4 11.8 NS	34.6 38 NS	26.3 27.9 NS
Yazbeck 2006	1998-2001	rétrospective	Endométriome ≥ 4cm opéré par KIP n=63	Endométriose péritonéale n=50	5.8+/-3.8 7.4+/-4.6 P=0.02	NA	38.1 29.3 amp P=0.004	48.9 61.8 P=0.02	NA	15 25.7 NS	NA

CPR : taux de grossesses cliniques, LBR : taux de naissances vivantes, NS : Non significatif, NA : Non applicable

Références

1. Ashrafi M, Fakheri T, Kiani K, Sadeghi M, Akhoond MR. Impact of the endometrioma on ovarian response and pregnancy rate in in vitro fertilization cycles. Int J Fertil Steril. avr 2014;8(1):29‑34.

2. Dong X, Wang R, Zheng Y, Xiong T, Liao X, Huang B, *et al.* Surgical treatment for endometrioma does not increase clinical pregnancy rate or live birth/ongoing pregnancy rate after fresh IVF/ICSI treatment. Am J Transl Res. 2014;6(2):163‑8.

3. Benaglia L, Bermejo A, Somigliana E, Faulisi S, Ragni G, Fedele L, *et al.* In vitro fertilization outcome in women with unoperated bilateral endometriomas. Fertil Steril. mai 2013;99(6):1714‑9.

4. Benaglia L, Bermejo A, Somigliana E, Scarduelli C, Ragni G, Fedele L, *et al.* Pregnancy outcome in women with endometriomas achieving pregnancy through IVF. Hum Reprod Oxf Engl. juin 2012;27(6):1663‑7.

5. Bongioanni F, Revelli A, Gennarelli G, Guidetti D, Delle Piane LD, Holte J. Ovarian endometriomas and IVF: a retrospective case-control study. Reprod Biol Endocrinol RBE. 17 juin 2011;9:81.

6. Demirel C, Bastu E, Aydogdu S, Donmez E, Benli H, Tuysuz G, *et al.* The Presence of Endometrioma Does Not Impair Time-Lapse Morphokinetic Parameters and Quality of Embryos: A Study On Sibling Oocytes. Reprod Sci Thousand Oaks Calif. août 2016;23(8):1053‑7.

7. Lima ML, Martins WP, Coelho Neto MA, Nastri CO, Ferriani RA, Navarro PA. Assessment of ovarian reserve by antral follicle count in ovaries with endometrioma. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. août 2015;46(2):239‑42.

8. Kiran H, Arikan DC, Kaplanoglu M, Bisak U, Cetin MT. Does ovarian endometrioma affect the number of oocytes retrieved for in vitro fertilization? Bratisl Lek Listy. 2012;113(9):544‑7.

9. Almog B, Shehata F, Sheizaf B, Tan SL, Tulandi T. Effects of ovarian endometrioma on the number of oocytes retrieved for in vitro fertilization. Fertil Steril. févr 2011;95(2):525‑7.

10. Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cheong Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. déc 2015;21(6):809‑25.

11. Leone Roberti Maggiore U, Gupta JK, Ferrero S. Treatment of endometrioma for improving fertility. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 28 févr 2016;

12. Yang C, Geng Y, Li Y, Chen C, Gao Y. Impact of ovarian endometrioma on ovarian responsiveness and IVF: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online. juill 2015;31(1):9‑19.

13. Gupta S, Agarwal A, Agarwal R, Loret de Mola JR. Impact of ovarian endometrioma on assisted reproduction outcomes. Reprod Biomed Online. sept 2006;13(3):349‑60.

14. Xing W, Lin H, Wu Z, Li Y, Zhang Q. EFFECT OF PELVIC ENDOMETRIOSIS, ENDOMETRIOMAS AND RECURRENT ENDOMETRIOMAS ON IVF-ET/ICSI OUTCOMES. Mater Socio-Medica. avr 2016;28(2):91‑4.

15. Harada M, Takahashi N, Hirata T, Koga K, Fujii T, Osuga Y. Laparoscopic excision of ovarian endometrioma does not exert a qualitative effect on ovarian function: insights from in vitro fertilization and single embryo transfer cycles. J Assist Reprod Genet. mai 2015;32(5):685‑9.

16. Roustan A, Perrin J, Debals-Gonthier M, Paulmyer-Lacroix O, Agostini A, Courbiere B. Surgical diminished ovarian reserve after endometrioma cystectomy *versus* idiopathic DOR: comparison of in vitro fertilization outcome. Hum Reprod Oxf Engl. avr 2015;30(4):840‑7.

17. Lee K-H, Kim C-H, Lee Y-J, Kim S-H, Chae H-D, Kang B-M. Surgical resection or aspiration with ethanol sclerotherapy of endometrioma before in vitro fertilization in infertilie women with endometrioma. Obstet Gynecol Sci. juill 2014;57(4):297‑303.

18. Kuroda K, Kitade M, Kikuchi I, Kumakiri J, Matsuoka S, Kuroda M, *et al.* The impact of endometriosis, endometrioma and ovarian cystectomy on assisted reproductive technology. Reprod Med Biol. sept 2009;8(3):113‑8.

19. Yamamoto S, Umeki M, Maeda T, Yamaguchi M, Hamano T. Poor pregnancy outcome following assisted reproductive technology among women operated on for bilateral endometriomas. Reprod Med Biol. mars 2010;9(1):43‑9.

20. Somigliana E, Arnoldi M, Benaglia L, Iemmello R, Nicolosi AE, Ragni G. IVF-ICSI outcome in women operated on for bilateral endometriomas. Hum Reprod Oxf Engl. juill 2008;23(7):1526‑30.

21. Pabuccu R, Onalan G, Kaya C. GnRH agonist and antagonist protocols for stage I-II endometriosis and endometrioma in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. Fertil Steril. oct 2007;88(4):832‑9.

22. Demirol A, Guven S, Baykal C, Gurgan T. Effect of endometrioma cystectomy on IVF outcome: a prospective randomized study. Reprod Biomed Online. mai 2006;12(5):639‑43.

23. Esinler I, Bozdag G, Aybar F, Bayar U, Yarali H. Outcome of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection after laparoscopic cystectomy for endometriomas. Fertil Steril. juin 2006;85(6):1730‑5.

24. Matalliotakis IM, Cakmak H, Mahutte N, Fragouli Y, Arici A, Sakkas D. Women with advanced-stage endometriosis and previous surgery respond less well to gonadotropin stimulation, but have similar IVF implantation and delivery rates compared with women with tubal factor infertility. Fertil Steril. déc 2007;88(6):1568‑72.

25. Yazbeck C, Madelenat P, Sifer C, Hazout A, Poncelet C. [Ovarian endometriomas: Effect of laparoscopic cystectomy on ovarian response in IVF-ET cycles]. Gynécologie Obstétrique Fertil. sept 2006;34(9):808-12.

26. Nakagawa K, Ohgi S, Kojima R, Sugawara K, Ito M, Horikawa T, *et al.* Impact of laparoscopic cystectomy on fecundity of infertility patients with ovarian endometrioma. J Obstet Gynaecol Res. oct 2007;33(5):671-6.

27. Benschop L, Farquhar C, van der Poel N, Heineman MJ. Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(11):CD008571.

28. Keyhan S, Hughes C, Price T, Muasher S. An Update on Surgical *versus* Expectant Management of Ovarian Endometriomas in Infertile Women. BioMed Res Int. 2015;2015:204792.

29. Legendre G, Catala L, Morinière C, Lacoeuille C, Boussion F, Sentilhes L, *et al.* Relationship between ovarian cysts and infertility: what surgery and when? Fertil Steril. mars 2014;101(3):608-14.

30. Ruiz-Flores FJ, Garcia-Velasco JA. Is there a benefit for surgery in endometrioma-associated infertility? Curr Opin Obstet Gynecol. juin 2012;24(3):136-40.

31. Gelbaya TA, Gordts S, D'Hooghe TM, Gergolet M, Nardo LG. Management of endometrioma prior to IVF: compliance with ESHRE guidelines. Reprod Biomed Online. sept 2010;21(3):325-30.

32. Tsoumpou I, Kyrgiou M, Gelbaya TA, Nardo LG. The effect of surgical treatment for endometrioma on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. juill 2009;92(1):75-87.

33. Garcia-Velasco JA, Somigliana E. Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch. Hum Reprod Oxf Engl. mars 2009;24(3):496-501.

34. Muzii L, Tucci CD, Feliciantonio MD, Galati G, Verrelli L, Donato VD, *et al.* Management of Endometriomas. Semin Reprod Med. 7 déc 2016;

35. Somigliana E, Benaglia L, Paffoni A, Busnelli A, Vigano P, Vercellini P. Risks of conservative management in women with ovarian endometriomas undergoing IVF. Hum Reprod Update. août 2015;21(4):486-99.

36. Benaglia L, Somigliana E, Iemmello R, Colpi E, Nicolosi AE, Ragni G. Endometrioma and oocyte retrieval-induced pelvic abscess: a clinical concern or an exceptional complication? Fertil Steril. mai 2008;89(5):1263-6.

37. Tsai Y-C, Lin MYS, Chen S-H, Chung M-T, Loo T-C, Huang K-F, *et al.* Vaginal disinfection with povidone iodine immediately before oocyte retrieval is effective in preventing pelvic abscess formation without compromising the outcome of IVF-ET. J Assist Reprod Genet. avr 2005;22(4):173-5.

38. Villette C, Bourret A, Santulli P, Gayet V, Chapron C, de Ziegler D. Risks of tubo-ovarian abscess in cases of endometrioma and assisted reproductive technologies are both under- and overreported. Fertil Steril. août 2016;106(2):410-5.

39. Dunselman G a. J, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, *et al.* ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod Oxf Engl. mars 2014;29(3):400-12.

40. Raffi F, Shaw RW, Amer SA. National survey of the current management of endometriomas in women undergoing assisted reproductive treatment. Hum Reprod Oxf Engl. sept 2012;27(9):2712-9.

41. Urman B, Alper E, Yakin K, Oktem O, Aksoy S, Alatas C, *et al.* Removal of unilateral endometriomas is associated with immediate and sustained reduction in ovarian reserve. Reprod Biomed Online. août 2013;27(2):212-6.

42. Tang Y, Chen S-L, Chen X, He Y-X, Ye D-S, Guo W, *et al.* Ovarian damage after laparoscopic endometrioma excision might be related to the size of cyst. Fertil Steril. août 2013;100(2):464-9.

43. Vignali M, Mabrouk M, Ciocca E, Alabiso G, Barbasetti di Prun A, Gentilini D, *et al.* Surgical excision of ovarian endometriomas: Does it truly impair ovarian reserve? Long term anti-Müllerian hormone (AMH) changes after surgery. J Obstet Gynaecol Res. nov 2015;41(11):1773-8.

44. Donnez J, Wyns C, Nisolle M. Does ovarian surgery for endometriomas impair the ovarian response to gonadotropin? Fertil Steril. oct 2001;76(4):662-5.

45. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery *versus* ablative surgery for ovarian endometriomata. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(2):CD004992.

46. Coccia ME, Rizzello F, Barone S, Pinelli S, Rapalini E, Parri C, *et al.* Is there a critical endometrioma size associated with reduced ovarian responsiveness in assisted reproduction techniques? Reprod Biomed Online. août 2014;29(2):259-66.

47. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion. Fertil Steril. sept 2012;98(3):591-8.

48. Pouly J-L, Canis M, Velemir L, Brugnon F, Rabischong B, Botchorichvili R, *et al.* [Endometriosis related infertility]. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. avr 2007;36(2):151-61.

49. Benaglia L, Somigliana E, Vercellini P, Abbiati A, Ragni G, Fedele L. Endometriotic ovarian cysts negatively affect the rate of spontaneous ovulation. Hum Reprod Oxf Engl. sept 2009;24(9):2183-6.

50. Kitajima M, Defrère S, Dolmans M-M, Colette S, Squifflet J, Van Langendonckt A, *et al.* Endometriomas as a possible cause of reduced ovarian reserve in women with endometriosis. Fertil Steril. sept 2011;96(3):685-91.

51. Kitajima M, Dolmans M-M, Donnez O, Masuzaki H, Soares M, Donnez J. Enhanced follicular recruitment and atresia in cortex derived from ovaries with endometriomas. Fertil Steril. avr 2014;101(4):1031‑7.

52. Ferrero S, Scala C, Racca A, Calanni L, Remorgida V, Venturini PL, *et al.* Second surgery for recurrent unilateral endometriomas and impact on ovarian reserve: a case-control study. Fertil Steril. mai 2015;103(5):1236‑43.

53. Muzii L, Achilli C, Lecce F, Bianchi A, Franceschetti S, Marchetti C, *et al.* Second surgery for recurrent endometriomas is more harmful to healthy ovarian tissue and ovarian reserve than first surgery. Fertil Steril. mars 2015;103(3):738‑43.

54. Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, Viganò P, Vercellini P, Fedele L. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimüllerian hormone level modifications. Fertil Steril. déc 2012;98(6):1531‑8.

55. Guo Y, Lu N, Zhang Y, Su Y, Wang Y, Zhang Y, *et al.* Comparative study on the pregnancy outcomes of in vitro fertilization-embryo transfer between long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist combined with transvaginal ultrasound-guided cyst aspiration and long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist alone. Contemp Clin Trials. nov 2012;33(6):1206‑10.

56. Pabuccu R, Onalan G, Goktolga U, Kucuk T, Orhon E, Ceyhan T. Aspiration of ovarian endometriomas before intracytoplasmic sperm injection. Fertil Steril. sept 2004;82(3):705‑11.

57. Park H, Kim C-H, Kim E-Y, Moon J-W, Kim S-H, Chae H-D, *et al.* Effect of second-line surgery on in vitro fertilization outcome in infertile women with ovarian endometrioma recurrence after primary conservative surgery for moderate to severe endometriosis. Obstet Gynecol Sci. nov 2015;58(6):481‑6.

58. Polat M, Boynukalın FK, Yaralı I, Esinler I, Yaralı H. Endometriosis is not associated with inferior pregnancy rates in in vitro fertilization: an analysis of 616 patients. Gynecol Obstet Invest. 2014;78(1):59‑64.

59. Gonçalves FC, Andres MP, Passman LJ, Gonçalves MOC, Podgaec S. A systematic review of ultrasonography-guided transvaginal aspiration of recurrent ovarian endometrioma. Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet. juill 2016;134(1):3‑7.

60. García-Tejedor A, Castellarnau M, Ponce J, Fernández ME, Burdio F. Ethanol sclerotherapy of ovarian endometrioma: a safe and effective minimal invasive procedure. Preliminary results. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. avr 2015;187:25‑9.

61. Chang M-Y, Hsieh C-L, Shiau C-S, Hsieh T-T, Chiang R-D, Chan C-H. Ultrasound-guided aspiration and ethanol sclerotherapy (EST) for treatment of cyst recurrence in patients after previous endometriosis surgery: analysis of influencing factors using a decision tree. J Minim Invasive Gynecol. oct 2013;20(5):595‑603.

62. Yazbeck C, Madelenat P, Ayel JP, Jacquesson L, Bontoux LM, Solal P, *et al.* Ethanol sclerotherapy: a treatment option for ovarian endometriomas before ovarian stimulation. Reprod Biomed Online. juill 2009;19(1):121‑5.

63. Hsieh C-L, Shiau C-S, Lo L-M, Hsieh T-T, Chang M-Y. Effectiveness of ultrasound-guided aspiration and sclerotherapy with 95% ethanol for treatment of recurrent ovarian endometriomas. Fertil Steril. juin 2009;91(6):2709‑13.

64. Aflatoonian A, Rahmani E, Rahsepar M. Assessing the efficacy of aspiration and ethanol injection in recurrent endometrioma before IVF cycle: A randomized clinical trial. Iran J Reprod Med. mars 2013;11(3):179‑84.

26. Endométriose profonde et infertilité

RPC CNGOF HAS 2017

1. Introduction – Définition endométriose profonde

2. Matériel et méthodes

3. Quels sont les taux de grossesses spontanées en cas d'endométriose profonde *in situ* ?

4. Quels sont les taux de grossesses obtenues par Aide médicale à la procréation en cas d'endométriose profonde *in situ* ?

5. Quels sont les taux de grossesses spontanées en cas d'endométriose profonde opérée ?

5.1 Grossesse après résection d'endométriose profonde sans atteinte digestive

5.2 Grossesse après résection d'endométriose digestive

6. Quels sont les résultats des études comparant la fertilité des patientes, selon qu'elles ont bénéficié ou non d'une chirurgie des lésions profondes ?

7. Quels sont les facteurs influençant les résultats des traitements ?

8. Quels sont les points positifs de l'AMP ?

9. Quels sont les points positifs de la chirurgie ?

10. Quel pronostic obstétrical selon le mode d'obtention de la grossesse ?

11. Conclusion

1. INTRODUCTION

L'association infertilité et endométriose profonde pose le problème de sa prise en charge thérapeutique. Deux alternatives existent : la chirurgie des lésions ou l'Aide médicale à la procréation (AMP), avec des stratégies variables selon les atteintes, mais aussi selon les équipes et les centres de gynécologie obstétrique et d'AMP.

L'endométriose profonde (*Deeply Infiltrating Endometriosis*) représente une forme sévère d'endométriose et est définie par une infiltration péritonéale de plus de 5 mm en profondeur (Koninckx 1991 (1) - Giudice 2004 (2)). L'endométriose profonde atteint des structures anatomiques et organes variables, avec une plus grande fréquence des atteintes du compartiment postérieur, incluant le torus *uterinum*, les ligaments utéro-sacrés, la cloison recto-vaginale, le colon et le rectum. Plus rarement, elle atteint le pelvis antérieur. Les lésions colorectales, impliquant la jonction rectosigmoïde et le rectum, représentent les formes les plus sévères d'endométriose profonde et affectent 5 à 12 % des patientes présentant une endométriose (Macafee 1960 - Weed 1987) (3-4).

Selon l'ESHRE, cette atteinte profonde touche 20 % des patientes endométriosiques, dont environ 55 % sont référées à des centres spécialisés (Chapron 2001 - Dunselman 2014) (5-6).

En cas d'échec du traitement médical symptomatique ou hormonal, en cas de symptomatologie douloureuse prédominante, les recommandations de bonne pratique récentes font consensus pour proposer une prise en charge chirurgicale avec résection des lésions d'endométriose profonde pour soulager la douleur et améliorer la qualité de vie des patientes, malgré des risques de complications et d'effets secondaires postopératoires non négligeables (ESHRE Consensus 2014

(7), « *Consensus on current managing of endometriosis* » *World endometriosis society* Montpellier consortium HR 2016 (8), NICE 2016 (9)).

La prise en charge des patientes asymptomatiques ou peu symptomatiques, pour lesquelles un traitement médical est efficace, présentant une endométriose profonde associée à une infertilité (spontanée ou induite par le traitement médical), et la définition de stratégies thérapeutiques consensuelles sont délicates. Comment définir des critères permettant d'orienter plutôt vers l'AMP ou la chirurgie ? Comment intégrer dans la décision des paramètres comme l'insuffisance ovarienne débutante, l'association à des lésions utérines, tubaires ou ovariennes ?

L'analyse de la littérature est rendue délicate par plusieurs facteurs :

- Il est difficile de s'assurer que les patientes prises en charge et colligées dans les études publiées présentent bien une réelle infertilité : dans certains cas, le désir de grossesse est secondaire à la chirurgie et une prise en charge en AMP « rapide » après chirurgie est effectuée, sans délai suffisant pour une éventuelle grossesse spontanée ;
- Les séries présentant les résultats de patientes opérées ne précisent que rarement si la chirurgie a été motivée par une symptomatologie rebelle au traitement médical ou par l'infertilité elle-même ;
- Les classifications d'endométriose utilisées sont variables, souvent sans description anatomique précise des lésions, avec des groupes très hétérogènes de patientes, peu d'entre elles prenant en compte les paramètres anatomiques (lésions tubaires ou ovariennes, adénomyose) ou masculins de fertilité ;
- Les techniques chirurgicales, en particulier pour l'endométriose colorectale, sont variables et ne font pas toujours l'objet de descriptions claires ;
- Les publications ne détaillent pas toujours le caractère complet ou incomplet des résections chirurgicales effectuées et les gestes associés (ovariens en particulier) ;
- Les résultats sont donnés selon les publications en taux de grossesse, sans précisions, ou en taux de grossesses évolutives (le plus souvent à 7 ou 8 semaines d'aménorrhée), plus rarement en taux de naissances vivantes, pourtant objectif principal.

Les questions posées sont donc :

- Quelles sont les performances individuelles des différentes stratégies possibles de prise en charge de patientes infertiles présentant une endométriose profonde, que sont l'abstention thérapeutique, l'Aide médicale à la procréation (AMP), la chirurgie ou l'association chirurgie-AMP ?
- Existe-t-il des arguments pour proposer l'une ou l'autre stratégie selon les caractéristiques des patientes ?
- Existe-t-il des arguments pour préférer l'une ou l'autre stratégie en fonction de leurs risques médico-chirurgicaux ?
- Existe-t-il des arguments obstétricaux pour favoriser l'obtention de grossesses spontanées dans ce contexte d'endométriose ?

2. Recherche documentaire

La recherche bibliographique a été limitée aux publications en langue anglaise et française. Elle a porté sur la période de janvier 1990 à mars 2017. Elle a été effectuée sur la base de données *Medline* / *Pubmed* avec les mots clés suivants : « *deep endometriosis* », « *colorectal endometriosis* », « *bowel resection* », « *infertility* » or « *fertility* », « ART *pregnancy* », « IVF ».

Les cas rapportés, les avis d'experts, les chapitres de livres et les résumés seuls ont été exclus de l'analyse.

Cette recherche documentaire a permis d’identifier 488 références. Cent soixante-six ont été analysées et 71 ont été retenues pour cette étude.

3. Fertilité spontanée et endométriose profonde avec lésions *in situ*

L'association infertilité / endométriose semble établie, mais il n'existe que très peu d'études prospectives de cohortes étudiant les chances de grossesse spontanée chez ces patientes.

Eijkemans *et al.*, en 2008 (10), publient une étude nationale de cohorte étudiant les chances de grossesse spontanée chez les couples en attente de FIV, selon l'étiologie de l'infertilité. La probabilité de concevoir naturellement en cas d'endométriose (toutes endométrioses confondues) en l'absence de traitement est de 0,7 (OR) par rapport à l'infertilité tubaire (relative ou définitive), et donc très faible.

En cas d'endométriose profonde, avec ou sans atteinte colorectale, les chances de grossesse spontanée semblent également assez faibles (Tableau 1). Vercellini, en 2006, (11) compare, au sein d'une étude prospective, deux groupes de patientes présentant une endométriose profonde avec atteinte de la cloison recto-vaginale. Parmi les 61 patientes ayant choisi l'abstention thérapeutique plutôt que la chirurgie, 22 ont été enceintes (dont 19 après stimulation ovarienne simple ou associée à une insémination intra-utérine). Le taux de grossesse total à 24 mois était donc de 46,8 % dans ce groupe (« *expectant management* »), contre 44,9 % dans le groupe chirurgie d'exérèse des lésions digestives (différence non significative). L'étude de Bianchi *et al.* (2009) (12) retrouve, pour 115 patientes atteintes d'endométriose profonde et prises en charge en FIV première, un taux de grossesses spontanées survenant avant ou entre les tentatives de FIV de 8,7 %, avec cependant une population hétérogène quant au type de lésions profondes (NP3).

L'étude prospective observationnelle non randomisée de Barri (13) met en évidence, dans le groupe « lésions profondes », un taux de grossesses spontanées de 11,8 %, en dehors de toute prise en charge chirurgicale.

Les études centrées sur la fertilité spontanée des patientes infertiles atteintes d'endométriose profonde (Tableau 1) retrouvent donc des taux de grossesses spontanées de l'ordre de 10 % (NP3). Un traitement doit donc être envisagé chez ces patientes lorsqu'elles désirent une grossesse.

Tableau 1. Taux de grossesses spontanées en cas d'endométriose profonde en place.

Auteurs Année	Population incluse N	Type d'étude	Type d'atteinte endométriosique	Taux de grossesse hors FIV (hors chirurgie)
Vercellini 2006	61	Étude prospective non randomisée	Atteinte de la cloison recto-vaginale	13 %
Bianchi 2009	115	Étude prospective non randomisée	Atteinte profonde	8,7 %
Barri 2010	825 dont 165 contrôles (endométriose profonde non traitée) groupe 3	Étude prospective observationnelle, non randomisée	Atteinte profonde (stade 3 et 4 AFS, non détaillés)	11,8 %

Lorsque les patientes ont bénéficié d'une chirurgie des lésions profondes, mais sans exérèse des lésions digestives, les taux de grossesses spontanées sont supérieurs. En 2009, Stepniewska (14) compare ainsi trois groupes de patientes : 60 patientes ont bénéficié d'une résection complète des lésions d'endométriose profonde, avec résection segmentaire des lésions d'endométriose digestive (groupe A) ; 40 patientes ont bénéficié d'une cure chirurgicale de lésions profondes, sans résection digestive (groupe B) ; enfin, 55 patientes ont été opérées de lésions profondes d'endométriose, sans atteinte digestive (groupe C). Dans le groupe B, sept patientes sur les 23 désirant une grossesse ont conçu spontanément, dans les 4 ans suivant la chirurgie, soit 26,5 % (NP3). Dans l'étude d'Acien *et al.* (15), publiée en 2013, 60 % des patientes ayant

bénéficié d'une chirurgie d'endométriose profonde sans résection digestive ont été enceintes spontanément. Il s'agissait cependant d'une étude rétrospective de très faible effectif (n = 10), après un suivi de 7 ans (NP4).

Au total, après une chirurgie incomplète (sans résection des lésions digestives) d'une endométriose profonde, les taux de grossesses spontanées publiés vont de 26 % à 4 ans, à 60 % à 7 ans (NP3).

4. Fertilité après AMP chez les patientes présentant une endométriose profonde avec lésions *in situ*

Par crainte de complications du traitement chirurgical des lésions profondes et en particulier digestives, de nombreuses équipes ont proposé une aide médicale à la procréation première chez des patientes présentant une infertilité associée à une endométriose profonde, s'appuyant sur des taux de grossesse obtenus par FIV, équivalents dans les groupes Endométriose et les groupes Infertilité Tubaire ou Masculine. De nombreuses études ont en effet été publiées, comparant les résultats des FIV dans ce contexte d'endométriose en général, aux résultats des FIV pour infertilité tubaire ou masculine. Si la méta-analyse de Barnhart en 2002 (16) retrouvait des taux de grossesse significativement plus faibles en cas d'endométriose (tous stades confondus) comparés à des patientes prises en charges en FIV pour d'autres indications, les études plus récentes ont montré des taux de grossesse équivalents. Ainsi, dans son étude rétrospective de 2012 (NP4), portant sur 2 245 patientes infertiles, dans un contexte d'endométriose (1 074) ou de pathologie tubaire (1 171), Opoien (17) retrouvait des taux de grossesse équivalents en FIV chez des patientes présentant une endométriose, quel que soit le stade (à l'exception des patientes présentant des endométriomes), et les patientes traitées par FIV ICSI pour infertilité tubaire. Les 350 patientes présentant une endométriose de stade ASRM III ou IV (sans précisions quant à une atteinte endométriosique profonde) obtenaient en FIV des taux de grossesse équivalents à ceux des patientes présentant une endométriose stade I ou II (24,3 % *versus* 25,8 %). Une étude publiée en 2014 (Polat 2014) (18) portait sur 485 patientes endométriosiques, dont 413 présentaient une forme modérée à sévère, comparées à 131 patientes présentant une infertilité tubaire. Les taux d'implantation, de grossesse clinique et d'accouchement étaient comparables dans les deux groupes, sans impact de la sévérité de l'endométriose. De même, l'étude récente de Kawwass (19) publiée en 2015, série rétrospective portant sur 1 585 079 tentatives de FIV réalisées entre 2020 et 2011 aux États-Unis, ne retrouvait pas de différences significatives pour l'obtention d'une grossesse évolutive entre les groupes Endométriose (tous stades confondus) (n = 112 475) et Infertilité Masculine (n =375 557) (NP2).

Les études comparant spécifiquement les résultats de la prise en charge en FIV des patientes présentant une endométriose profonde avec lésions *in situ* (Tableau 2), comparées aux patientes prises en charge pour d'autres indications, sont plus rares.

Une étude rétrospective monocentrique préliminaire (Mathieu d'Argent 2010) (20) retrouvait des taux de grossesse de 41 % chez les patientes présentant des lésions endométriosiques colorectales non opérées, sans différences significatives avec les groupes contrôles. Secondairement, l'étude de Ballester (21) publiée en 2012, rétrospective multicentrique, étudiant des patientes de trois centres français prises en charge en FIV et présentant des lésions d'endométrioses colorectale *in situ*, montrait des taux cumulés de grossesse de 29,3, 52,9 % et 68,6 %, respectivement après un, deux et trois cycles de FIV.

Le groupe B de l'étude de Stepniewska (14) déjà présentée ici (40 patientes avec lésions digestives *in situ*) retrouvait des taux de grossesse après FIV de 1/13 (7,7 %). Dans l'étude d'Acien (15), les taux de grossesse en FIV pour les patientes ayant des lésions endométriosiques digestives *in situ* étaient de 10 %.

Une étude rétrospective (Mounsambote 2017) (22) étudie les taux de grossesse après FIV ICSI chez des patientes infertiles présentant une endométriose profonde, mais sans aucune atteinte

digestive à l'IRM. Cette étude monocentrique rétrospective compare 35 patientes opérées (résection des lésions profondes) et 37 patientes non opérées, prises en charge en FIV ICSI. En cas de lésions *in situ*, les taux de grossesse étaient de 41 %, sans différence significative avec les taux de grossesse obtenus en FIV après chirurgie (40 %) (NP4).

Tableau 2 : Taux de grossesse obtenus après FIV, en cas de lésion profonde en place

Auteurs Année	Population incluse N	Type d'étude	Type d'atteinte endométriosique	Taux de grossesse après FIV, lésions d'endométriose profonde *in situ*	NP
Stepniewska 2009	40	Étude comparative prospective non randomisée	Lésions endométriosiques digestives	7,7 %	4
Mathieu d'Argent 2010	29	Rétrospective comparative	Lésions endométriosiques colorectales	41 % après 1 FIV	4
Ballester 2012	75	Rétrospective multicentrique	Lésions endométriosiques colorectales	Taux cumulés de 29,3 %, 52,9 %, 68,9 % après 1 à 3 cycles de FIV	4
Acien 2013	10	Étude comparative de faible puissance	Lésions endométriosiques digestives	10 %	4
Mounsambote 2017	72	Rétrospective comparative	Lésions endométriosiques profondes non digestives	41 %	4

La méta-analyse de Darai *et al.*, en 2016, (23) retrouve des taux de grossesse par FIV en l'absence de chirurgie de l'endométriose profonde ou après chirurgie mais sans résection des lésions digestives, de 27,4 % après une FIV, 37,9 % en taux cumulatif après deux FIV.

Au total, en cas de lésions endométriosiques digestives in situ*, les taux de grossesse obtenus en AMP varient dans la littérature entre 7,7 et 29,3 % après une tentative de FIV, et jusqu'à 68,9 % en taux cumulés de grossesse après trois tentatives. Une méta-analyse retrouve 27,4 % de grossesses pour ces patientes prises en charges en AMP (1FIV), avec lésions endométriosiques digestives* in situ*.*

Les taux de grossesse en FIV dans l'indication « endométriose profonde in situ *» ne sont pas différents des taux de grossesse obtenus par FIV dans les autres indications d'AMP.*

Une prise en charge en FIV en cas d'infertilité liée à une endométriose profonde non opérée peut donc être proposée (Grade C).

5. Grossesses spontanées et/ou obtenues par FIV, après chirurgie d'exérèse des lésions profondes

Les diverses publications étudiées se sont intéressées soit à l'endométriose profonde en général, soit à des atteintes particulières (digestives ou non, atteinte isolée des ligaments utéro-sacrés, du tractus urinaire, etc.). Nous présentons les résultats selon deux groupes de patientes : avec ou sans atteinte digestive.

5.1 Résection des lésions profondes, sans résection digestive :

Une revue de la littérature publiée en 2014 (Cohen 2014) (24) rapporte les résultats en termes de fertilité spontanée et en FIV des patientes ayant bénéficié d'une chirurgie de résection de l'endométriose profonde et qui ne présentaient pas d'atteinte digestive. Neuf études ont été sélectionnées. L'âge moyen des patientes était 31,6 ans, et la durée moyenne de suivi était de 27,9 mois. Après chirurgie, 723 patientes sur 1 295 présentaient un désir de grossesse. Sur ces 723 femmes, 365 (50,5 %) ont présenté une grossesse spontanée, et 130 (25,1%) une grossesse après FIV ou IIU, soit un total de 495 grossesses (68,5 % des femmes souhaitant une grossesse après la chirurgie) (NP3).

En ce qui concerne la fertilité après résection isolée des ligaments utéro-sacrés, l'étude de Chapron (5) évalue la fertilité après résection cœlioscopique des ligaments utéro-sacrés et retrouve un taux de grossesses cliniques de 50 % (15/30), dont 11 spontanées, trois après induction de l'ovulation et une après FIV (NP4).

En ce qui concerne l'atteinte du septum recto-vaginal, l'étude de Vercellini (25) retrouve un taux de grossesse de 36 % (15/40) après résection chirurgicale, et la très large série de Donnez (26) retrouve un taux de grossesse de 84,5 % (57 % de grossesses spontanées et 27,6 % de grossesse après FIV) (NP4).

Depuis la publication de cette revue, la série de Mounsambote *et al.* (22) a comparé les résultats des FIV réalisées chez les patientes ayant été opérées ou non pour endométriose profonde sans atteinte digestive. Chez les patientes opérées, le taux de grossesses cliniques après était de 40 %. Chez ces patientes, 69 % avaient une atteinte des ligaments utéro-sacrés ou du torus.

Une méta-analyse récente (Rossi 2016) (27) compile les données de 13 études concernant 980 patientes atteintes d'endométriose. Toutes ces patientes avaient bénéficié d'une chirurgie avant FIV, diagnostique ou thérapeutique. Globalement, les taux de grossesse en FIV étaient plus bas chez les patientes atteintes d'endométriose que chez les témoins, mais les taux d'accouchements étaient comparables (OR : 1,17 [95 % CI 0,69-1,98]). Les taux de grossesse par patiente après chirurgie de résection des lésions étaient de 30 %, significativement plus bas que les taux de grossesse obtenus dans le groupe chirurgie diagnostique (38,7 %) (NP2).

5.2. Résection des lésions digestives (Tableau 3) :

La revue de la littérature publiée en 2014 (Cohen (24) porte également sur les grossesses obtenues après résection des lésions d'endométriose colorectale. Les taux de grossesses spontanées après chirurgie étaient de 28,6 % (171/597), les taux de grossesse obtenus après Aide médicale à la procréation étaient de 25,5 % (21,4-29,7), avec un taux de grossesse total de 46,9 % (42,9-50,9).

En 2016, une nouvelle revue de la littérature donne les résultats en termes de fertilité après chirurgie de l'endométriose digestive en fertilité spontanée et après AMP (Darai 2016) (23). Cette revue a cumulé les résultats de 26 séries publiées entre 1990 et 2015, incluant un total de 1 968 patientes opérées pour endométriose digestive. Parmi les 855 femmes opérées dont l'infertilité était prouvée ou bien avec désir de grossesse mais sans infertilité prouvée, 31,4 % ont obtenu une grossesse spontanée. De plus, le taux de grossesse total (spontanées et après AMP) était de 51,1 %. Le bénéfice supplémentaire de l'AMP était de 19,8 % (les taux de grossesse en AMP chez les patientes avec ou sans infertilité prouvée étaient de 21,4 % et 15,5 %) (NP3).

Depuis la publication de cette revue, d'autres résultats sont disponibles :

L'étude multicentrique française ENDORE (non publiée), dont les résultats définitifs ont été présentés au CNGOF en décembre 2016, a comparé de façon prospective contrôlée et randomisée les résultats en termes d'efficacité et de tolérance de deux techniques chirurgicales en

cas d'endométriose rectale : résection segmentaire *versus shaving* rectal +/- résection discoïde. Parmi les 60 patientes opérées, 34 avaient un désir de grossesse. Parmi ces 34 patientes, 20 (58,8 %) ont été enceintes, dont 14 (70 %) spontanément et six après AMP (30 %). Les résultats en termes de fertilité n'étaient pas affectés par la technique choisie (NP2).

Une étude rétrospective multicentrique en 2014 (Collinet 2014) (28) a colligé les résultats de 164 patientes opérées pour endométriose profonde par chirurgie robotique. Parmi ces patientes, 88 avaient une atteinte rectale et ont bénéficié d'une résection rectale. Sur les 88 patientes, huit (10,2 %) furent enceintes spontanément ; cependant, le temps moyen de suivi des patientes après l'intervention était court, et le nombre de patientes réellement désireuses de grossesse n'est pas connu (NP4).

Dans le travail d'Ucella (Ucella 2016) (29), 61 patientes ont bénéficié d'une urétérolyse au cours d'une chirurgie de résection de l'endométriose profonde. Parmi ces 61 patientes, 36 désiraient une grossesse. Au sein de ces 36 patientes, dix ont eu une résection digestive. Parmi les 36 patientes, 20 ont obtenu une grossesse (55 %) (11 spontanées et neuf après FIV). Les patientes ayant bénéficié d'une résection digestive avaient un taux de grossesse diminué (NP4).

Une étude rétrospective multicentrique (Ballester 2016) (30) a étudié les résultats en FIV ICSI de 60 patientes infertiles ayant bénéficié de résection de lésions d'endométriose colorectale dans deux centres français. La résection des lésions consistait soit en un *shaving* rectal (25 %), soit en une excision discoïde (5 %), soit en une résection segmentaire (70 %). Parmi les 60 patientes, 36 (60 %) ont obtenu une grossesse après un, deux ou trois cycles de FIV (médiane = 1). La grossesse est survenue après le premier cycle dans 25 cas (69,5 %), après le deuxième cycle dans huit cas (22 %) et après le troisième cycle dans trois cas (8,5 %) (NP4).

Tableau 3 : Taux de grossesses obtenues spontanément et/ou par FIV, après chirurgie de l'endométriose profonde.

Auteurs Année	Population d'intérêt N	Type d'étude	Type d'atteinte endométriosique	Taux de grossesses spontanées après chirurgie des lésions profondes	Taux de grossesses spontanées et FIV après chirurgie des lésions profondes
Cohen 2014	597 (19 séries)	Méta-analyse	Atteinte digestive endométriosique	28,6 %	46,9 %
Darai 2016	1 968 (26 séries entre 1990 et 2015)	Méta-analyse	Atteinte digestive endométriosique	31,4 %	51,1 %
Collinet 2014	88	Étude rétrospective multicentrique	Endométriose colorectales	10,2 %	-
Uccella 2016	61	Étude de cohorte	Lésions urétérales endométriosiques	30,5 %	55 %
Ballester 2016	60	Étude rétrospective multicentrique	Lésions colorectales	-	60 %
ENDORE Présentée au CNGOF 2016	34 patientes infertiles	Étude prospective contrôlée randomisée	Atteinte digestive endométriosique	41 %	58,8 %

Une étude publiée en 2016 (Boujenah 2016) (31) rapporte les taux de grossesses spontanées et après AMP pour l'obtention d'un deuxième enfant, après obtention d'une première grossesse par AMP, réalisée après chirurgie des lésions d'endométriose (tous stades confondus). Cette étude observationnelle réalisée entre 2004 et 2014 porte sur une cohorte de 164 patientes. Soixante-cinq d'entre elles souhaitaient un deuxième enfant, 27 d'entre elles ont présenté une grossesse spontanée (41,5 %), 23 après AMP (35,3 %). Au total, 78 % ont eu un deuxième enfant, avec un délai moyen de conception de 17 mois. Il n'existait pas de différences significatives selon que les patientes présentaient ou non une atteinte profonde, entre les groupes « conception spontanée » et « conception par AMP ». Ces taux élevés de grossesse dans cette population de femmes infertiles pourraient être liés à l'effet bénéfique de la première grossesse sur l'endométriose ou à un effet à long terme de la chirurgie (NP4). Il n'existe aucune donnée prospective corroborant ces résultats.

Une seule publication (Soriano 2016) (32) rapporte les résultats de la prise en charge chirurgicale des lésions d'endométriose après échecs de FIV.

Cette étude rétrospective porte sur 78 patientes présentant des lésions sévères d'endométriose (stades AFS 3-4 pour 100 % d'entre elles), âgées en moyenne de 34,3 ans, nullipares dans 71,8 % des cas, et présentant une symptomatologie endométriosique importante (87 % de dysménorrhées, 47 % de symptômes digestifs et 41 % de dyspareunies). En moyenne, 6,6 cycles de FIV avaient échoué. Cette prise en charge chirurgicale comportait une salpingectomie uni- ou bilatérale dans 59 % des cas, un traitement des endométriomes dans 56,4 % des cas, une résection digestive dans 47,4 % des cas). Après chirurgie, 42,3 % ont présenté une grossesse avec naissance vivante (9 % de grossesses spontanées, les autres grossesses après AMP), en accord avec les taux de grossesse rapportés précédemment après chirurgie de l'endométriose profonde (NP4).

Les taux de grossesse obtenus (spontanément et après AMP) après chirurgie des lésions profondes d'endométriose sans atteinte colorectale varient de 40 à 85 %. Après chirurgie des lésions d'endométriose colorectale spécifiquement, les taux de grossesse (obtenue spontanément et après AMP) sont de 47 à 59 % selon les études.

Les taux de grossesses uniquement spontanées, obtenues après chirurgie des lésions d'endométriose colorectale, varient selon les publications et selon la durée du suivi entre 27 et 41 %.

6. Études comparant fertilité en AMP avec ou sans chirurgie préalable

Certaines équipes ont comparé prospectivement ou rétrospectivement les résultats en AMP, avec ou sans prise en charge chirurgicale préalable.

Les études suivantes sont plutôt en faveur de la prise en charge chirurgicale précédant une AMP :

En 2009, Bianchi (12) a présenté une étude prospective cas-témoins de 179 patientes infertiles séparées en deux groupes : un groupe FIV d'emblée (n = 105) et un groupe chirurgie puis FIV (n = 64). Le taux de grossesse était supérieur dans le groupe chirurgie avant FIV (41 % *vs* 24 %, p = 0,004). L'allocation dans chaque groupe se faisait par choix des patientes après information, sans randomisation (NP3)

La série rétrospective de Stepniewska (14) porte sur 155 patientes infertiles avec endométriose profonde. Parmi elles, 60 ont bénéficié d'une résection complète de l'endométriose profonde et de l'endométriose colorectale (groupe A), 40 ont bénéficié d'une chirurgie incomplète avec résection de l'endométriose profonde mais en laissant en place l'endométriose digestive (groupe B), et 55 femmes sans atteinte colorectale ont bénéficié d'une résection complète des lésions profondes

(groupe C). Au cours d'un suivi moyen de 26,9 mois, les taux de grossesses (spontanées et après AMP) dans les groupes A, B et C étaient de 35, 21 et 70 % (p < 0,05) (NP4).

Bendifallah publie en 2017 (*in press*) un score de propension comparant des patientes ayant bénéficié d'une prise en charge de l'infertilité par FIV, avec ou sans chirurgie des lésions d'endométriose digestive préalable (grossesses spontanées non colligées). Pour les patientes bénéficiant de l'option FIV d'emblée, le taux de grossesse est de de 38,1 % (n = 55). En cas de chirurgie première, le taux de grossesse post-FIV est de 60 % (n = 55). Les taux de grossesse après un premier cycle de FIV étaient respectivement de 41,8 % en cas de chirurgie préalable, *versus* 25,5 % sans chirurgie préalable (p = 0,037).

À l'inverse, Vercellini (25) a présenté une série de 105 femmes infertiles de moins de 40 ans présentant une endométriose de la cloison recto-vaginale sans facteur associé d'infertilité. Ces femmes pouvaient choisir entre deux optons : chirurgie ou expectative, en fonction de leur symptomatologie et de leur priorités. Il n'y avait pas de randomisation des groupes (NP4). Parmi les 44 patientes opérées, 15 (34 %) obtinrent une grossesse *versus* 22 grossesses (36 %) parmi les 61 patientes ayant choisi l'attitude expectative (p = 0,75).

De façon similaire, l'étude de Capelle (33) porte sur l'effet de la chirurgie de l'endométriose profonde complète ou incomplète sur les résultats en FIV. Au sein d'une série de 177 patientes avec endométriose profonde prises en charge en FIV, les patientes étaient divisées en trois groupes après décision médicale, sans randomisation (NP3) : un groupe sans chirurgie (SC) (n = 65), un groupe de femmes bénéficiant d'une chirurgie complète de l'endométriose (CC) (n = 49) et un groupe de femmes bénéficiant d'une chirurgie incomplète (CI) en vue d'améliorer l'accessibilité des ovaires en FIV et de faciliter l'implantation embryonnaire (n = 63). Dans la population entière, les taux de grossesse et de naissance après FIV étaient respectivement de 45,8 % et 33,3 %, et n'étaient pas différents entre les trois groupes (p = 0,59 et p = 0,49).

Mounsambote en 2017 (22) compare les résultats après FIV–ICSI de patientes porteuses d'une endométriose profonde exclusivement extra-digestive ayant été opérées avant la FIV ou ayant bénéficié d'une FIV d'emblée. Les résultats en termes de grossesse étaient similaires dans les deux groupes : 40 % et 41 % dans les groupes sans et avec chirurgie.

À l'inverse, dans l'étude de Rossi (27), les taux de grossesse étaient de 38,7 % dans le groupe chirurgie exploratrice à visée diagnostique contre 30 % dans le groupe chirurgie thérapeutique avec résection des lésions, ce qui, après calcul de notre part, est significativement différent (p = 0,01). Cependant, cette comparaison n'a pas été faite par les auteurs, qui se sont limités à la comparaison des deux groupes « chirurgie diagnostique » et « chirurgie de résection des lésions » avec leurs groupes témoins respectifs, probablement pour limiter les risques de biais.

Par ailleurs, une étude rétrospective de 2016 (Maignien 2016) (34) rapporte une série de 359 patientes traitées par FIV pour infertilité associée à une endométriose. En analyse multivariée, l'antécédent de chirurgie de l'endométriose est un facteur de mauvais pronostic indépendant dans le groupe « endométriose profonde » (212 cas, soit 59,1 % de la population étudiée). Cependant, les notions de résection complète ou non des lésions profondes et le type de résections effectuées ne sont pas précisés dans l'article (NP4).

Il existe ainsi dans la littérature des séries plutôt en faveur d'une prise en charge chirurgicale, avec amélioration des résultats en termes de fertilité (Bianchi (12), Stepniewska (14), Bendifallah (*in press*)). D'autres ne montrent pas d'amélioration du pronostic après chirurgie (Vercellini (25), Cappelle (33), Mounsambote (22)), tandis que l'antécédent de chirurgie est un facteur de mauvais pronostic pour les résultats de la FIV dans deux études (Maignien (34), Rossi (27)). L'ensemble de ces travaux sont des études rétrospectives, de faible niveau de preuve, et ne permettent donc pas de conclure.

Les études comparant les chances de grossesse après FIV, selon qu'elle est ou non précédée d'une chirurgie, sont contradictoires et ne permettent pas, à ce jour, de conclure sur l'intérêt de la prise en charge chirurgicale des lésions profondes avant AMP.

7. Facteurs influençant les résultats

Un certain nombre d'auteurs, parmi les études ici rapportées, ont tenté de faire émerger de leurs séries des éléments pronostiques, influençant positivement ou négativement les taux de grossesse obtenus, toujours en cas d'endométriose profonde.

a) Présence d'endométriomes associés aux lésions d'endométriose profonde

L'étude d'Opoien (17), déjà rapportée ici, et étudiant les résultats des FIV chez des patientes endométriosiques, en fonction de l'importance de l'atteinte et de sa prise en charge chirurgicale ou non, rapporte que, en cas d'endométriose sévère (groupes III et IV de la classification de l'ASRM), la présence d'endométriomes ovariens durant le traitement de FIV est un facteur de mauvais pronostic, avec des taux de grossesses évolutives de 30,5 % *versus* 18,8 % en cas d'endométriomes ovariens ($p < .05$).

Une étude rétrospective de 2011 (Papaleo 2011) (35) compare deux groupes de patientes présentant une endométriose sévère avec atteinte isolée des ovaires (n = 27) ou une atteinte associée ovarienne et profonde (n = 24). Après ajustement pour l'âge, les auteurs retrouvent un compte des follicules antraux plus bas en cas d'atteinte profonde, corrélé à un nombre d'ovocytes plus bas. Les taux de grossesse n'étaient cependant pas significativement plus bas dans le groupe endométriose profonde associée à une atteinte ovarienne (19,4 *versus* 16,2 % de grossesses cliniques) (NP4).

L'étude multicentrique rétrospective publiée en 2012 par Ballester (21) et étudiant les taux cumulatifs de grossesses après une à trois tentatives de FIV chez des patientes présentant une endométriose colorectale non opérée, ne retrouvait pas de différences pronostiques selon que les patientes présentaient ou non des endométriomes (uni- ou bilatéraux).

b) Les paramètres de réserve ovarienne, en cas d'endométriose profonde

De nombreuses études ont étudié le rôle pronostique des facteurs d'évaluation de la réserve ovarienne dans les résultats de l'AMP en cas d'endométriose. Cependant, très peu portent spécifiquement sur les endométrioses profondes.

L'étude de Ballester publiée en 2012 (21) a mis en évidence d'autres facteurs pronostiques, en cas d'endométriose profonde : 75 patientes ont été incluses dans cette étude et ont bénéficié de 113 cycles de FIV +/- ICSI entre 2011 et 2015. Les taux de grossesse cumulatifs étaient significativement meilleurs chez les patientes de moins de 35 ans (p = 0,02) (NP4). Dans l'étude de Roman (Roman 2015) (36), qui étudiait le risque de récurrences des endométriomes (*plasma energy*) dans des groupes de patientes atteintes ou non d'endométriose colorectale, le seul facteur pronostique indépendant retrouvé était l'âge : les patientes de moins de 35 ans avaient plus de chances de grossesse (p = 0,06) (NP4). Les antécédents de traitement d'infertilité, de vaporisation d'endométriomes bilatéraux ou de chirurgie de nodules colorectaux d'endométriose n'étaient pas, dans cette étude, des facteurs de risque d'échec de conception. Dans l'étude de Mounsambote (22), qui comparait 35 patientes infertiles traitées chirurgicalement pour une endométriose profonde (sans atteinte colorectale), et 37 patientes non opérées, les taux de grossesse après FIV étaient comparables. La comparaison des groupes de patientes ayant ou non conçu après AMP ne retrouvait que l'âge (plus de 35 ans) comme facteur significatif défavorable. Dans cette petite série rétrospective, les taux d'AMH, le compte des follicules antraux, la présence d'adénomyose ne différaient pas entre les groupes de patientes ayant conçu et celles pour lesquelles la FIV avait échoué (NP4).

L'étude de Stochino-Loi (37) ne retrouvait pas de caractère pronostic de l'AMH sur les chances de grossesse en cas d'endométriose profonde. Cette étude rétrospective (NP4) effectuée à partir de la base de données CIRENDO concerne 180 patientes infertiles et présentant une endométriose

profonde, ayant bénéficié d'une chirurgie d'endométriome(s) (utilisant l'énergie plasma), éventuellement associée à des résections d'autres lésions endométriosiques. Cent trente-quatre de ces patientes présentaient un taux d'AMH supérieur à 2 ng/ml, 46 un taux inférieur. Les taux de grossesses cumulées (après AMP ou spontanées) étaient comparables dans ces deux groupes de patientes. Il est à noter que cette étude ne retrouvait pas non plus d'impact de l'âge sur les taux de grossesse, ce qui pose question.

A contrario, dans l'étude de Ballester en 2012 (21), les patientes prises en charge en AMP et présentant des lésions d'endométriose digestive non opérées dont l'AMH était supérieur à 2 ng/ml avaient significativement un meilleur pronostic pour l'obtention d'une grossesse (p = 0,02).

L'étude de Soriano (Soriano 2016) (32) comparait les groupes de patientes ayant présenté une grossesse évolutive après chirurgie (78 patientes en échec de FIV pour endométriose profonde). Ces patientes avaient plus de chances de concevoir si elles étaient plus jeunes à la chirurgie (32,5 ans dans le groupe ayant conçu, contre 35,5 dans le groupe sans grossesse, p < 0,001). Le risque d'échec était plus important en cas d'adénomyose, de durée d'infertilité longue, ou de réserve ovarienne diminuée (définie par les « critères de Bologne » (38)). Les antécédents de kystectomie, de chirurgie antérieure, la présence d'endométriomes de grande taille n'étaient pas des facteurs de risque d'échec.

Dans aucune de ces études, les conditions du dosage d'AMH ne sont détaillées. Par ailleurs, aucune de ces études n'avait comme objectif principal l'évaluation des paramètres de réserve ovarienne comme éléments pronostiques dans l'obtention d'une grossesse. Enfin, à nouveau, il s'agit de quelques séries rétrospectives. Il n'existe aucune étude prospective montrant *a priori* l'intérêt de l'une ou l'autre stratégie (chirurgie ou AMP) en cas de réserve ovarienne altérée.

En cas d'altération de paramètres de réserve ovarienne (âge, AMH, compte des follicules antraux), il n'existe pas d'argument de niveau de preuve suffisant pour recommander une prise en charge première de l'endométriose profonde par chirurgie ou par AMP.

Une seule étude récente utilise un score de propension pour tenter de répondre à la question. L'étude de Bendifallah (*in press*) compare, grâce à un score de propension, deux groupes de 545 patientes ayant bénéficié d'une FIV, après ou sans chirurgie préalable des lésions d'endométriose profonde (colorectale). Deux sous-groupes pronostiques ont été distingués selon l'âge (inférieur ou supérieur à 35 ans), le dosage d'AMH (supérieur ou inférieur à 2 ng/ml), et la présence ou l'absence d'adénomyose. Il n'existait pas de différences significatives en termes de grossesse entre les deux groupes (p = 0,463). En revanche, dans le groupe des patients de moins bon pronostic, l'étude montre un taux de grossesse significativement meilleur en cas de chirurgie première (p = 0,017). Elle montre par ailleurs que la chirurgie pourrait être bénéfique sur les résultats obtenus en FIV ensuite chez les patientes avec une atteinte colorectale et des facteurs de mauvais pronostic (âge, AMH et adénomyose). Ce résultat très préliminaire doit être confirmé de façon prospective.

c) Adénomyose

En cas d'adénomyose associée, les taux de grossesse étaient significativement réduits en analyse multivariée dans l'étude de Ballester (30). L'étude de Vercellini (39), méta-analyse publiée en 2014, compile les données de cinq études observationnelles chez des femmes infertiles, opérées pour des endométrioses recto-vaginales et colorectales. Dans le groupe des patientes présentant une adénomyose, le taux de grossesse était significativement plus bas, de 11,9 %, *versus* 43,0 % dans le groupe des patientes indemnes. D'autres études publiées depuis montrent un impact défavorable de l'adénomyose sur les taux de grossesse (Ballester (30) ; Soriano (32)). Cependant, certaines ne retrouvent pas cet impact, peut-être par manque de puissance (22).

L'adénomyose est donc souvent un facteur de mauvais pronostic pour l'obtention d'une grossesse dans les cohortes de patientes présentant une endométriose profonde, pour les études ayant

étudié spécifiquement ce paramètre. Aucune étude ne permet de définir une conduite à tenir préférentielle dans ce groupe de patientes présentant une association adénomyose-endométriose profonde.

Ainsi, l'étude de la littérature concernant cette problématique des patientes infertiles présentant une endométriose profonde ne retrouve pas de facteurs pronostiques clairs, permettant d'orienter vers une prise en charge préférentielle chirurgicale ou en AMP.

En l'absence d'argument de fort niveau de preuve, orientant vers l'AMP ou vers la chirurgie des lésions d'endométriose profonde en première intention, quels seraient les points positifs de l'une et l'autre option ?

8. Quels seraient les points positifs de la FIV ICSI ?

La pratique de la fécondation *in vitro*, incluant stimulation ovarienne contrôlée, ponction ovarienne pour recueil ovocytaire et transfert embryonnaire, est caractérisée par une bonne tolérance et des taux faibles de complications et effets secondaires, dans l'indication « endométriose ». La revue de la littérature publiée par Surrey en 2015 (40) montre que les stimulations ovariennes en vue de FIV ne semblent pas accélérer l'évolution de l'endométriose. Par ailleurs, il n'y a pas d'augmentation du taux de récidive après stimulation pour FIV (D'Hooghe 2006, Benaglia 2011, Coccia 2011) (41-43) (NP3).

L'étude de Benaglia en 2008 (44) montrait le caractère exceptionnel des abcès post-ponction en contexte endométriosique. En 2010, la même équipe (45) publiait des données rassurantes : cette étude observationnelle, concernant 189 patientes prises en charge en FIV et présentant une endométriose, retrouvait une récurrence de la symptomatologie douloureuse chez 22 % des patientes, un taux cumulatif de récurrence à 36 mois de 20 %, mais avec un *odds ratio* après ajustement de 0,92 (95 % IC : 0,77-1,10) par rapport aux contrôles (NP3).

L'étude prospective contrôlée monocentrique publiée par Santulli en 2016 (46) comparait 102 patientes atteintes d'endométriose (tous stades confondus et dont 74,5 % présentaient une atteinte profonde) à 104 témoins appariés. L'évolution de l'intensité des douleurs et de la qualité de vie avant, et après stimulation ovarienne pour FIV, ne montrait pas d'exacerbation des symptômes, y compris chez des patientes présentant des lésions profondes (NP2).

Par ailleurs, la FIV ICSI répond aux infertilités masculines ou tubaires surajoutées à l'infertilité liée à l'endométriose. Cependant, aucune étude ne permet à ce jour de savoir si une chirurgie de l'endométriose améliorerait le pronostic de la FIV-ICSI effectuée pour d'autres motifs que l'endométriose elle-même.

Le recours à la FIV-ICSI dans l'indication « endométriose profonde » permet des taux de grossesse satisfaisants sans risques importants, ni en termes d'évolution de la maladie ni en termes de complications des ponctions ovocytaires (NP3), ou de mauvaise tolérance (NP2).

9. Quels seraient les points positifs de la chirurgie ?

a) Traiter la symptomatologie douloureuse

Les recommandations émanant de l'ESHRE en 2014 (7) recommandent le recours à la chirurgie dans le cadre du traitement d'une endométriose douloureuse, non soulagée par les traitements médicaux ou en cas d'effets secondaires importants de ces traitements (cf. le chapitre « Endométriose et chirurgie » de ces recommandations).

En cas d'infertilité sans symptomatologie douloureuse majeure associée, le recours à la chirurgie est sujet à discussion. En effet, chez les patientes asymptomatiques, il ne semble pas y avoir de progression naturelle des lésions : seuls 9,7 % des 88 patientes de la cohorte prospective rapportée par Fedele en 2004 (48) ont présenté une progression de la maladie avec augmentation

de la maladie et apparition ou non d'une symptomatologie (NP2). De même, une revue de la littérature (Vercellini 2009) (49), portant sur l'évolution des lésions d'endométriose recto-vaginale sous traitement médical, ne montrait pas de progression significative des lésions.

b) Supprimer les lésions d'endométriose

Le faible taux de récurrence de la maladie après chirurgie complète des lésions pourrait être un argument en faveur d'une prise en charge chirurgicale dans le cadre de l'infertilité : réduire ou supprimer les phénomènes inflammatoires intra-pelviens, considérés comme un des vecteurs de l'infertilité, pourrait améliorer la fertilité spontanée ou les résultats de la FIV. Ainsi, Meuleman, en 2014 (50), retrouve un taux de récurrence après chirurgie des lésions profondes à 24 mois de 4 % (cf. le chapitre des recommandations consacrées à la chirurgie).

c) Une chirurgie plus précoce, moins invasive, permettrait-elle de limiter les complications chirurgicales ?

Dans la publication de Mohr (51), une chirurgie digestive moins invasive (*shaving* rectal) présente des taux de complications plus faibles que les interventions plus lourdes (résection discoïde ou résection segmentaire) : 6 % *versus* 23 ($p < 0,007$) et 38 % ($p < 0,001$) respectivement. Les taux de grossesses spontanées pour les 58 patientes infertiles de la cohorte (31 %) étaient plus élevés en cas de chirurgie de type *shaving*, avec 34 % de grossesses spontanées chez les patientes infertiles, pendant la période de suivi (NP4).

L'étude française rétrospective FRIENDS (52), portant sur 1 135 patientes ayant bénéficié du traitement chirurgical de lésions endométriosiques digestives en 2015 dans 56 centres, confirme qu'en France, les taux de complications sont significativement plus faibles pour les interventions les moins invasives.

Enfin, le recours à la chirurgie permet l'obtention de grossesses spontanées, sans assistance médicale, dans 28,6 à 41 % des cas, comme exposé plus haut.

d) Les conséquences des complications de la chirurgie colorectale de l'endométriose sur la fertilité ultérieure

La chirurgie de l'endométriose profonde, en particulier colorectale, expose les patientes à des complications graves, dans 8 à 12 % des cas (53-56). Les complications graves de type fistules recto-vaginales surviennent dans 1,8 à 4,5 % des cas (de Cicco 2011) (53), Belghiti 2014) (57)). Il existe très peu de données sur la fertilité des patientes exposées à de telles complications. Une série publiée en 2011 (Kondo 2011) (54) rapporte un taux de grossesses spontanées après complications majeures de la chirurgie d'une endométriose profonde de 47,8 %. Cependant, la population de cette étude est très hétérogène quant à l'infertilité réelle et au type d'atteinte profonde (NP4).

10. Existe-t-il des arguments obstétricaux pour privilégier l'obtention de grossesses spontanées ?

Le pronostic obstétrical des grossesses obtenues dans un contexte d'endométriose fait l'objet de nombreuses publications récentes, qui s'accordent pour l'essentiel sur l'augmentation des risques obstétricaux chez les patientes atteintes d'endométriose.

<u>Plusieurs études récentes (larges études de cohorte) comparent le pronostic obstétrical des patientes présentant une endométriose, comparées à des femmes enceintes non atteintes.</u>

L'étude de Stephansson (2009) (58) compare 13 090 patientes atteintes d'endométriose à une population de près d'un million et demi de femmes enceintes, en Suède, entre 1992 et 2006. Il existe des différences significatives après ajustement, pour le risque de prématurité, d'hémorragies obstétricales (incluant placentas prævias et insertions anormales du placenta) et de césariennes, en particulier avant travail (NP2).

Glavind compare en 2017 (59) un groupe de 1 719 grossesses uniques chez des patientes endométriosiques à 81 074 grossesses uniques chez des patientes non atteintes. Il retrouve une augmentation des taux d'accouchements prématurés, de pré-éclampsie ou de césarienne plus élevés en cas d'endométriose. Après ajustement sur l'âge et le recours à l'AMP, ces différences ne sont pas retrouvées, suggérant la présence de biais importants dans ces études comparatives rétrospectives. Dans ce contexte, aucune comparaison n'a été effectuée entre les grossesses spontanées ou induites dans la population de femmes atteintes d'endométriose.

Benaglia en 2016 (60) compare 239 patientes endométriosiques enceintes après FIV, avec 239 patientes appariées non atteintes, enceintes également par FIV. Cette étude rétrospective ne trouve aucune différence pour les taux de prématurité, de retard de croissance, d'hypertension ou de diabète gestationnel ; en revanche, elle relève un taux 4,8 fois plus élevé de placentas prævias dans le groupe « endométriose ». Aucune comparaison n'a été faite avec des grossesses obtenues spontanément dans une population atteinte d'endométriose.

L'étude de Gonzalez Comadran en 2017 (61) étudie rétrospectivement 22 416 patientes endométriosiques enceintes par FIV et les compare à un groupe témoin constitué de patientes également enceintes par FIV pour d'autres indications. Le pronostic obstétrical n'est pas différent dans cette étude entre les deux groupes. Aucune comparaison n'a été faite avec des grossesses spontanées. Cette étude laisse à penser que la FIV elle-même pourrait être à l'origine des complications obstétricales observées.

Une large revue de la littérature a été publiée en 2016 (62). Cent vingt et une publications parues entre 1950 et mars 2015 ont été sélectionnées. Cette étude conclut tout d'abord que le manque de données fiables ne permet pas d'envisager une chirurgie prophylactique de l'endométriose, comme stratégie permettant de réduire l'incidence de complications graves pendant la grossesse telles que les hémopéritoines spontanés (20 cas publiés), les perforations digestives (16 cas publiés) ou les ruptures d'endométriomes (14 cas). Dans cette revue, il ne semble pas exister de lien entre endométriose et pathologies hypertensives de la grossesse, hémorragies obstétricales et diabète gestationnel. Cependant, une association est vraisemblable entre endométriose et avortements spontanés, accouchements prématurés et retards de croissance intra-utérins. Enfin, l'incidence des césariennes est plus élevée en cas d'endométriose. Dans cette revue, l'incidence des complications obstétricales n'est pas étudiée en fonction du caractère spontané ou induit des grossesses (NP2).

<u>D'autres études comparent le pronostic obstétrical chez des patientes atteintes, selon leur mode de conception ou le type d'atteinte endométriosique :</u>

L'étude de Stephansson (58) comprend aussi une analyse des différences de pronostic obstétrical entre les grossesses induites ou spontanées chez les patientes endométriosiques. Celle-ci montre, en cas d'endométriose et de grossesse induite, un taux de prématurité de 9,36 %, contre 6,72 % pour les grossesses spontanées.

L'étude de Saavalainen en 2016 (63) étudie le pronostic obstétrical de 53 patientes opérées d'endométriose profonde. Parmi les 28 patientes ayant un désir de grossesse, et suivies en moyenne 5,1 ans, 64 % ont accouché, dont 27 % après grossesse spontanée et 73 % après aide médicale à la procréation. Aucune comparaison n'est faite entre ces deux groupes. Cette série ne retrouve pas de facteurs pronostics pour l'obtention d'une grossesse, que ce soit l'âge, l'index de masse corporelle, ou les antécédents de chirurgie ovarienne et le type de chirurgie des lésions profondes réalisée (NP4).

Thomin, en 2016 (64) compare les grossesses de 41 patientes opérées d'une endométriose colorectale, et de 26 patientes présentant des lésions *in situ* d'endométriose colorectale (étude rétrospective). Il n'existe pas de différences significatives en termes de pronostic obstétrical entre ces deux groupes. Aucune comparaison n'a pu être effectuée entre les grossesses spontanées et les grossesses obtenues par FIV du fait d'effectifs insuffisants.

Harada a publié en 2016 (65) une étude prospective conduite au Japon entre février et décembre 2011. Neuf mille cent quatre-vingt-six patientes enceintes ont été suivies pendant cette période. Parmi elles, 330 avaient de l'endométriose. Deux cent soixante-six de ces grossesses étaient spontanées, 64 (19,4 %) étaient induites (IIU ou FIV). Ces patientes ont été comparées à un groupe de 8 856 patientes enceintes non atteintes (dont 6,3 % de grossesses induites). Les taux de placentas prævias, hématomes rétroplacentaires et accouchements prématurés étaient significativement plus élevés en cas d'endométriose.

En cas d'endométriose, les risques de complications obstétricales en général étaient plus élevés en cas de grossesse induite (OR 1,45 (1,11-1,90) : le risque de placenta prævia était multiplié par 3,31, le risque de rupture prématurée des membranes par 2,51, le risque d'HRP par 3,43 (NP2).

L'étude rétrospective de Manini en 2017 (66) a étudié une série de 262 patientes enceintes et atteintes d'endométriose, comparées à 524 contrôles. Les patientes atteintes avaient un risque significativement plus élevé de placenta prævia et d'accouchement prématuré. Dans une analyse en sous-groupes, comparant les grossesses singletons spontanées, avec les grossesses induites et/ou gémellaires (grossesses gémellaires spontanées comprises), les risques d'accouchement prématuré, de placenta prævia, de cholestase gravidique ou d'induction du travail étaient significativement plus élevés. Lorsque l'on exclut les grossesses gémellaires, les risques de césarienne et d'accouchement prématuré restent plus élevés dans le groupe « grossesses induites » (NP3).

Ces études confirment que les grossesses obtenues par AMP sont plus à risque que les grossesses spontanées en cas d'endométriose, comme dans les autres indications d'AMP (67).

En conclusion, *les grossesses induites par AMP sont plus à risque que les grossesses spontanées, dans les grossesses uniques (les résultats sont plus discutés en cas de grossesses gémellaires). Par ailleurs, toutes les grossesses (induites ou spontanées) sont plus à risque en cas d'endométriose, par rapport aux contrôles, en particulier pour la prématurité et les risques de césarienne. Il y aurait donc un intérêt obstétrical à favoriser les grossesses spontanées. Cependant, toutes les études rapportées ici sont rétrospectives et ne comparent que rarement les grossesses induites et spontanées (à l'exception de l'étude de Harada (65)). Par ailleurs, les types d'AMP ne sont pas détaillés. Ces groupes de grossesses induites agrègent des grossesses obtenues par insémination, par transfert frais et congelés après FIV, à l'origine de biais importants.*

CONCLUSION

L'ensemble de ces études, analysées pour tenter d'évaluer les taux de grossesse attendus selon les différentes stratégies proposées, sont toutes des études rétrospectives, essentiellement monocentriques et, pour l'essentiel, de faible effectif. Elles comportent par ailleurs des biais importants liés au recrutement des patientes enrôlées dans les études, selon qu'il s'agit d'essais centrés sur des problématiques chirurgicales ou de traitement d'infertilité.

Vercellini montre bien, dans sa méta-analyse de 2012, étudiant les chances de grossesse chez des patientes opérées d'une endométriose recto-vaginale, que les résultats sont notoirement différents selon que l'on s'adresse à une population de femmes infertiles (24 % de grossesse après chirurgie) ou à la totalité de la population incluse dans l'étude (39 %).

Avec ces réserves, l'étude de Darai, publiée en 2016, compile les différentes études récentes disponibles concernant la prise en charge des patientes présentant une endométriose colorectale et retrouve, chez des patientes opérées, mais avec des lésions digestives laissées *in situ*, un taux de grossesses cumulées (spontanées et AMP) de 37,9 %. Pour les 855 patientes des différentes

études sélectionnées (fertiles ou non), le taux cumulé de grossesse après chirurgie des lésions colorectales est de 51,1 %. Ce léger avantage à la chirurgie première est sujet à caution tant la faible qualité des études est manifeste (faibles effectifs, hétérogénéité des groupes comparés, hétérogénéité des prise en charge en AMP, hétérogénéité des indications opératoires, manque de précisions sur les protocoles utilisés en FIV).

Ce résultat est d'ailleurs contesté par deux études récentes : la série rétrospective de Maignien (34) et la méta-analyse de Rossi (27) qui concluent à des taux de grossesse supérieurs après FIV chez les patientes non opérées (ou après chirurgie diagnostique).

Par ailleurs, au-delà de sa possible amélioration de l'efficacité des traitements d'AMP, qui n'est à ce jour pas démontrée avec un niveau de preuve suffisant, la chirurgie aurait l'avantage de permettre une fertilité spontanée (ce que ne permettent pas les traitements médicaux anti-gonadotropes), d'être un traitement efficace de la douleur, et d'avoir une efficacité à long terme à la fois sur la douleur et la fertilité. Cependant, la prise en charge chirurgicale des lésions d'endométriose profonde reste lourde, avec des taux de complications non négligeables, une morbidité importante, très supérieure à celle induite par les techniques d'AMP.

Il n'existe donc à ce jour pas d'argument suffisant pour orienter les patientes asymptomatiques ou peu symptomatiques vers une prise en charge initiale chirurgicale ou vers une AMP ; il n'existe pas non plus de données suffisamment robustes permettant de distinguer des groupes de patientes asymptomatiques ou peu symptomatiques qui auraient intérêt à être prises en charge en chirurgie ou en AMP, par exemple en cas d'insuffisance ovarienne débutante. L'étude prospective randomisée multicentrique française ENDOFERT, comparant les taux de grossesse de patientes présentant une endométriose colorectale, prises en charge initialement en chirurgie ou en FIV ICSI, pourra peut-être enfin trancher.

Références

1. Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. Fertil Steril 1991;55:759–65.

2. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. Lancet Lond Engl 2004;364:1789–99

3. Macafee CH, Greer HL. Intestinal endometriosis. A report of 29 cases and a survey of the literature. J Obstet Gynaecol Br Emp 1960;67:539–55.

4. Weed JC, Ray JE. Endometriosis of the bowel. Obstet Gynecol 1987;69:727–30.

5. Chapron C, Jacob S, Dubuisson JB, Vieira M, Liaras E, Fauconnier A. Laparo-scopically assisted vaginal management of deep endometriosis infiltrating the rectovaginal septum. Acta Obstet Gynecol Scand 2001;80:349–54.

6. Dunselman GaJ, Vermeulen N, Becker C, *et al.* ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod Oxf Engl 2014;29:400–12.

7. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A, Prentice A, Saridogan E, Soriano D, Nelen W; European Society of Human Reproduction and Embryology. Hum Reprod. 2014 Mar;29(3):400-12.

8. Johnson NP, Hummelshoj L; World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis. Hum Reprod. 2013 Jun;28(6):1552-68.

9. NICE: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/GID-CGWAVE0737/consultation/html-content

10. Eijkemans MJC, Lintsen AME, Hunault CC, *et al.* Pregnancy chances on an IVF/ ICSI waiting list: a national prospective cohort study. Hum Reprod Oxf Engl 2008;23:1627–32.

11. Vercellini P, Pietropaolo G, De Giorgi O, Daguati R, Pasin R, Crosignani PG. Reproductive performance in infertile women with rectovaginal endometri-osis: is surgery worthwhile? Am J Obstet Gynecol 2006;195:1303–10.

12. Bianchi PH, Pereira RM , Zanatta A, *et al.* Extensive excision of deep infiltrative endometriosis before in vitro fertilization significantly improves pregnancy rate. J. Minim. Invasive Gynecol.2009 ;16,174-180.

13. Barri PN, Coroleu B, Tur R, Barri-Soldevila PN, Rodrı´guez I. Endometriosis-associated infertility: surgery and IVF, a comprehensive therapeutic approach. Reprod Biomed Online 2010;21:179–85.

14. Stepniewska A, Pomini P, Bruni F, *et al.* Laparoscopic treatment of bowel endometriosis in infertile women. Hum Reprod Oxf Engl 2009;24:1619–25.

15. Acien P, Nunez C, Quereda F, Velasco I, Valiente M, Vidal V. Is a bowel resection necessary for deep endometriosis with rectovaginal or colorectal involve-ment? Int J Womens Health 2013;5:449–55.

16. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. Fertil Steril. 2002 Jun;77(6):1148-55.

17. Opøien HK, Fedorcsak P, Omland AK, *et al.* In vitro fertilization is a successful treatment in endometriosis-associated infertility. Fertil Steril 2012;97:912–8.

18. Polat M, Boynukalın FK, Yaralı I, Esinler I, Yaralı H. Endometriosis is not associated with inferior pregnancy rates in in vitro fertilization: an analysis of 616 patients. Gynecol Obstet Invest. 2014;78(1):59-64.

19. Kawwass JF, Crawford S, Session DR, Kissin DM, Jamieson DJ; National ART Surveillance System Group. Endometriosis and assisted reproductive technology: United States trends and outcomes 2000-2011.Fertil Steril. 2015 Jun;103(6):1537-43.

20. Mathieu d'Argent E, Coutant C, Ballester M, *et al.* Results of first in vitro fertilization cycle in women with colorectal endometriosis compared with those with tubal or male factor infertility. Fertil Steril 2010;94:2441–3.

21. Ballester M, d'Argent EM, Morcel K, Belaisch-Allart J, Nisolle M, Darai¨ E. Cumulative pregnancy rate after ICSI-IVF in patients with colorectal endome-triosis: results of a multicentre study. Hum Reprod Oxf Engl 2012;27:1043–9.

22. Mounsambote L, Cohen J, Bendifallah S, d'Argent EM, Selleret L, Chabbert-Buffet N, Ballester M, Antoine JM, Daraï E. Deep infiltrative endometriosis without digestive involvement, what is the impact of surgery on in vitro fertilization outcomes? A retrospective study. Gynecol Obstet Fertil Senol. 2017 Jan;45(1):15-21.

23. Darai E, Cohen J, Ballester M. Colorectal endometriosis and fertility. Eur J Obstet Gynecol 2016 ; June 9.

24. Cohen J, Thomin A, Mathieu D'Argent E, *et al.* Fertility before and after surgery for deep infiltrating endometriosis with and without bowel involvement: a literature review. Minerva Ginecol 2014;66:575–87.

25. Vercellini P, Barbara G, Buggio L, Frattaruolo MP, Somigliana E, Fedele L. Effect of patient selection on estimate of reproductive success after surgery for rectovaginal endometriosis: literature review. Reprod Biomed Online 2012;24:389–95.

26. Donnez J, Squifflet J. Complications, pregnancy and recurrence in a prospective series of 500 patients operated on by the shaving technique for deep recto-vaginal endometriotic nodules. Hum Reprod Oxf Engl 2010;25:1949–58.

27. Rossi AC, Prefumo F. The effects of surgery for endometriosis on pregnancy outcomes following in vitro fertilization and embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2016 Sep;294(3):647-55.

28. Collinet P, Leguevaque P, Neme RM, Cela V, Barton-Smith P, Hébert T, Hanssens S, Nishi H, Nisolle M. Ro-

bot-assisted laparoscopy for deep infiltrating endometriosis: international multicentric retrospective study. Surg Endosc. 2014 Aug;28(8):2474-9.

29. Uccella S, Cromi A, Agosti M, Casarin J, Pinelli C, Marconi N, Bertoli F, Podesta'-Alluvion C, Ghezzi F. Fertility rates, course of pregnancy and perinatal outcomes after laparoscopic ureterolysis for deep endometriosis: A long-term follow-up study. J Obstet Gynaecol. 2016 Aug;36(6):800-805.

30. Ballester M, Roman H, Mathieu E, Touleimat S, Belghiti J, Daraï E. Prior colorectal surgery for endometriosis-associated infertility improves ICSI-IVF outcomes: results from two expert centres. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017 Feb;209:95-99.

31. Boujenah J, Hugues JN, Sifer C, Cedrin-Durnerin I, Bricou A, Poncelet C. Second live birth after undergoing assisted reproductive technology in women operated on for endometriosis. Fertil Steril. 2016 Jan;105(1):129-33

32. Soriano D, Adler I, Bouaziz J, Zolti M, Eisenberg VH, Goldenberg M, Seidman DS, Elizur SE. Fertility outcome of laparoscopic treatment in patients with severe endometriosis and repeated in vitro fertilization failures. Fertil Steril. 2016 Oct;106(5):1264-1269.

33. Capelle A, Lepage J, Langlois C, *et al.* Surgery for deep infiltrating endometriosis before in vitro fertilization: no benefit for fertility? Gyne cologie Obstetrique Fertil 2015;43:109–16.

34. Maignien C1, Santulli P2, Gayet V1, Lafay-Pillet MC1, Korb D1, Bourdon M1, Marcellin L3, de Ziegler D1, Chapron C3. Prognostic factors for assisted reproductive technology in women with endometriosis-related infertility. Am J Obstet Gynecol. 2017 Mar;216(3):280.

35. Papaleo E1, Ottolina J, Viganò P, Brigante C, Marsiglio E, De Michele F, Candiani M. Deep pelvic endometriosis negatively affects ovarian reserve and the number of oocytes retrieved for in vitro fertilization. Acta Obstet Gynecol Scand. 2011 Aug;90(8):878-84.

36. Roman H, Quibel S, Auber M, Muszynski H, Huet E, Marpeau L, Tuech JJ. Recurrences and fertility after endometrioma ablation in women with and without colorectal endometriosis: a prospective cohort study. Hum Reprod. 2015 Mar;30(3):558-68.

37. Stochino-Loi E, Darwish B, Mircea O, Touleimat S, Millochau JC, Abo C, Angioni S, Roman H. Does preoperative antimüllerian hormone level influence postoperative pregnancy rate in women undergoing surgery for severe endometriosis? Fertil Steril. 2017 Mar;107(3):707-713.

38. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L; ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. Hum Reprod. 2011 Jul;26(7):1616-24.

39. Vercellini P, Consonni D, Barbara G, Buggio L, Frattaruolo MP, Somigliana E. Adenomyosis and reproductive performance after surgery for rectovaginal and colorectal endometriosis: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online 2014;28:704–13.

40. Surrey ES. Endometriosis-Related Infertility: The Role of the Assisted Reproductive Technologies. Biomed Res Int. 2015;2015:482959.

41. D'Hooghe TM, Denys B, Spiessens C, Meuleman C, Debrock S. Is the endometriosis recurrence rate increased after ovarian hyperstimulation? Fertil Steril. 2006 Aug;86(2):283-90.

42. Benaglia L1, Somigliana E, Santi G, Scarduelli C, Ragni G, Fedele L. IVF and endometriosis-related symptom progression: insights from a prospective study. Hum Reprod. 2011 Sep;26(9):2368-72.

43. Coccia ME, Rizzello F, Mariani G, Bulletti C, Palagiano A, Scarselli G. Impact of endometriosis on in vitro fertilization and embryo transfer cycles in young women: a stage-dependent interference. Acta Obstet Gynecol Scand. 2011 Nov;90(11):1232-8.

44. Benaglia L, Somigliana E, Iemmello R, Colpi E, Nicolosi AE, Ragni G. Endometrioma and oocyte retrieval-induced pelvic abscess: a clinical concern or an exceptional complication? Fertil Steril. 2008 May;89(5):1263-6.

45. Benaglia L, Somigliana E, Vercellini P, Benedetti F, Iemmello R, Vighi V, Santi G, Ragni G. The impact of IVF procedures on endometriosis recurrence. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010 Jan;148(1):49-52.

46. Santulli P, Bourdon M, Presse M, Gayet V, Marcellin L, Prunet C, de Ziegler D, Chapron C. Endometriosis-related infertility: assisted reproductive technology has no adverse impact on pain or quality-of-life scores. Fertil Steril. 2016 Apr;105(4):978-987.

47. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Tozzi L, Raffaelli R. Gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for endometriosis of the rectovaginal septum. Am J Obstet Gynecol. 2000 Dec;183(6):1462-7.

48. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Raffaelli R, Berlanda N. Is rectovaginal endometriosis a progressive disease? Am J Obstet Gynecol. 2004 Nov;191(5):1539-42.

49. Vercellini P, Crosignani PG, Somigliana E, Berlanda N, Barbara G, Fedele L. Medical treatment for rectovaginal endometriosis: what is the evidence? Hum Reprod. 2009 Oct;24(10):2504-14.

50. Meuleman C, Tomassetti C, Wolthuis A, *et al.* Clinical outcome after radical excision of moderate-severe endometriosis with or without bowel resection and reanastomosis: a prospective cohort study. Ann Surg 2014;259:522–31.

51. Mohr C1, Nezhat FR, Nezhat CH, Seidman DS, Nezhat CR. Fertility considerations in laparoscopic treatment of infiltrative bowel endometriosis.JSLS. 2005 Jan-Mar;9(1):16-24.

52. Roman H, on behalf of the FRIENDS group. A National snapshot of the surgical management of deep infiltrating endometriosis of the rectum and colon in France in 2015 : A multicenter series of 1135 cases. J Gynecol Obstet Hum Reprod 2017 (in press)

53. De Cicco C, Corona R, Schonman R, Mailova K, Ussia A, Koninckx P. Bowel resection for deep endometriosis: a systematic review. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2011 Feb;118(3):285–91.

54. Kondo W, Bourdel N, Tamburro S, Cavoli D, Jardon K, Rabischong B, *et al.* Complications after surgery for deeply infiltrating pelvic endometriosis. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2011 Feb;118(3):292–8.

55. Tarjanne S, Heikinheimo O, Mentula M, Härkki P. Complications and long-term follow-up on colorectal resections in the treatment of deep infiltrating endometriosis extending to bowel wall. Acta Obstet Gynecol Scand. 2015 Jan;94(1):72–9.

56. Pergialiotis V, Vlachos D, Protopapas A, Chatzipapas I, Vlachos G. Review of the various laparoscopic techniques used in the treatment of bowel endometriosis. Minerva Ginecol. 2015 Aug;67(4):353–63.

57. Belghiti J, Ballester M, Zilberman S, Thomin A, Zacharopoulou C, Bazot M, *et al.* Role of protective defunctioning stoma in colorectal resection for endometriosis. J Minim Invasive Gynecol. 2014 Jun;21(3):472–9.

58. Stephansson O, Kieler H, Granath F, Falconer H. Endometriosis, assisted reproduction technology, and risk of adverse pregnancy outcome. Hum Reprod. 2009 Sep;24(9):2341-7.

59. Glavind MT1, Forman A2, Arendt LH3, Nielsen K4, Henriksen TB5. Endometriosis and pregnancy complications: a Danish cohort study. Fertil Steril. 2017 Jan;107(1):160-166.

60. Benaglia L, Candotti G, Papaleo E, Pagliardini L, Leonardi M, Reschini M, Quaranta L, Munaretto M, Viganò P, Candiani M, Vercellini P, Somigliana E. Pregnancy outcome in women with endometriosis achieving pregnancy with IVF. Hum Reprod. 2016 Dec;31(12):2730-2736.

61. González-Comadran M, Schwarze JE, Zegers-Hochschild F, Souza MD, Carreras R, Checa MÁ. The impact of endometriosis on the outcome of Assisted Reproductive Technology. Reprod Biol Endocrinol. 2017 Jan 24;15(1):8.

62. Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S, Mangili G, Bergamini A, Inversetti A, Giorgione V, Viganò P, Candiani M. A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes. Hum Reprod Update. 2016 Jan-Feb;22(1):70-103.

63. Saavalainen L1, Heikinheimo O1, Tiitinen A1, Härkki P1. Deep infiltrating endometriosis affecting the urinary tract-surgical treatment and fertility outcomes in 2004-2013. Gynecol Surg. 2016;13(4):435-444.

64. Thomin A, Belghiti J, David C, Marty O, Bornes M, Ballester M, Roman H, Daraï E. Maternal and neonatal outcomes in women with colorectal endometriosis. BJOG. 2016 Jul 18.

65. Harada T, Taniguchi F, Onishi K, Kurozawa Y, Hayashi K, Harada T; Japan Environment & Children's Study Group. Obstetrical Complications in Women with Endometriosis: A Cohort Study in Japan. PLoS One. 2016 Dec 22;11(12).

66. Mannini L, Sorbi F, Noci I, Ghizzoni V, Perelli F, Di Tommaso M, Mattei A, Fambrini M. New adverse obstetrics outcomes associated with endometriosis: a retrospective cohort study. Arch Gynecol Obstet. 2017 Jan;295(1):141-151.

67. Ombelet W, Martens G, Bruckers L. Pregnant after assisted reproduction: a risk pregnancy is born! 18-years perinatal outcome results from a population-based registry in Flanders, Belgium. Facts Views Vis Obgyn. 2016 Dec;8(4):193-204.

27. Endométriose et préservation de la fertilité

RPC CNGOF-HAS 2017

1. Préservation de la fertilité : cadre légal, techniques et recommandations
2. Endométriose et préservation de la fertilité : état des lieux
3. Arguments en faveur de la préservation de fertilité dans l'endométriose
   a. Endométriose et capital folliculaire ovarien
   b. Endométriose, qualité ovocytaire et AMP
4. Conduite pratique
   a. Faire ou ne pas faire
   b. Balance risques-bénéfices
5. Conclusion

Questions cliniques posées : Quels sont les arguments pour préserver la fertilité des patientes avec endométriose ? Dans quelles indications la préservation de la fertilité doit-elle être proposée et suivant quelles modalités ?

Recherche documentaire

- Bases de données : *Pubmed*, *Cochrane* ;
- Sociétés savantes : ESHRE (*European Society of Human Reproduction and Endocrinology*) ; ASRM (*American Society of Reproductive Medicine*) ; ISFP (*International Society of Fertility Preservation*);
- Mots clés : *fertility preservation*, *oocyte vitrification*, *oocyte cryopreservation*, *oocyte quality*, *endometriosis*, *endometrioma*, *ovarian tissue cryopreservation* ;
- Période : non précisée ;
- Langues retenues : anglais ;
- Types de documents recherchés :
  - *guidelines* : 0,
  - études de cohorte spécifiquement dédiées à la préservation de la fertilité dans l'endométriose : 0,
  - études de cohorte comprenant un sous-groupe de patientes avec endométriose ayant eu recours à la préservation de la fertilité : 2,
  - revues : 0,
  - méta-analyses : 0,
  - essais randomisés : 0,
  - articles d'opinion : 3,
  - *case-reports* : 3,
  - autres sources de recherche : sites des sociétés savantes : ESHRE, ASRM, ISFP.

1 / Préservation de la fertilité : cadre légal, techniques et recommandations

Les techniques de préservation de la fertilité, cryoconservation ovocytaire, embryonnaire ou de tissu ovarien, se sont considérablement développées ces dernières années, principalement dans les indications oncologiques. La loi française prévoit que « toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité, ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée, peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux, en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation et de la restauration de sa fertilité ». Ainsi, le champ d'exercice de la préservation de la fertilité peut s'étendre aux pathologies non oncologiques : pathologies auto-immunes ou neurologiques traitées par agents gonadotoxiques, chirurgies ovariennes itératives pour pathologies tumorales bénignes, baisses de réserve ovarienne idiopathiques ou induites et, enfin, toute situation de mise en différé du projet de grossesse pour raison médicale. En France, la préservation de la fertilité est prise en charge à 100 % par la Sécurité sociale, sans avance de frais par les patients.

La congélation d'ovocytes matures recueillis après une stimulation ovarienne de type fécondation *in vitro* et la congélation de tissu ovarien après ovariectomie par cœlioscopie sont les techniques les plus usitées en matière de préservation. La congélation ovocytaire s'est considérablement développée depuis l'avènement des techniques de vitrification, lesquelles permettent une congélation ultra-rapide moins délétère pour l'ovocyte (1 ; 2). En France, la technique de vitrification est autorisée depuis 2011, sur les données rassurantes des autres pays européens. En effet, il a été montré que les taux de fécondation et de grossesse des ovocytes vitrifiés étaient quasi-égaux à ceux des ovocytes frais (1 ; 2). Par ailleurs, les enfants nés à l'issue de la réutilisation des ovocytes vitrifiés ne présentent pas plus d'anomalies congénitales (3). Ainsi, comme le soulignent les sociétés savantes de reproduction, la vitrification d'ovocytes matures obtenus après stimulation ovarienne n'est plus à considérer comme une technique expérimentale, mais bien comme une technique de routine devant être proposée en priorité en matière de préservation de fertilité (4). En revanche, la technique de maturation ovocytaire *in vitro* reste dans le domaine expérimental (4). La congélation de tissu ovarien en France appartient au domaine commun. En revanche, sa réutilisation en vue d'autogreffe n'est autorisée que dans le cadre restrictif de protocoles de recherche. À ce jour, les recommandations officielles des sociétés savantes concernant la préservation ne concernent que le domaine de l'oncofertilité.

2/ Endométriose et préservation de la fertilité : état des lieux

Seules cinq publications dans la littérature internationale rapportent des cas d'endométriose pour lesquels une stratégie de préservation de fertilité a été adoptée. Le premier cas de congélation ovocytaire est rapporté par Elizur *et coll.* en 2009 chez une patiente de 25 ans avec antécédent de kystectomies itératives et d'ovariectomie unilatérale pour endométriomes (5). Vingt et un ovocytes ont été recueillis et congelés en trois cycles de stimulation ovarienne. Il n'est pas fait mention de la réutilisation de ces ovocytes (5). Dans une série rétrospective rapportant 5 années d'expérience en vitrification ovocytaire, Garcia-Velasco *et coll.* signalent 38 cas d'endométriose sur 560 indications non oncologiques (6). Les particularités de ce sous-groupe ne sont pas détaillées (6). Dans une étude publiée ultérieurement par la même équipe, 12 de ces patientes auraient réutilisé leurs ovocytes sans qu'aucun détail concernant les taux de récupération, de fécondation et de grossesse ne soit mentionné (2). Concernant la greffe de tissu ovarien, Donnez *et coll.* sont les premiers à décrire deux cas d'auto-transplantation de fragments de cortex ovarien frais, provenant d'un ovaire porteur d'un volumineux endométriome, sur l'ovaire contro-latéral (7). Une cœlioscopie de *2nd look* confirme la viabilité du greffon et sa revascularisation sur le site de greffe (7). Oktay et Oktem rapportent un cas d'auto-transplantation de tissu ovarien congelé-décongelé chez une patiente endométriosique de 28 ans en insuffisance ovarienne prématurée, et décrivent le retour d'une fonction menstruelle normale 9 mois après la greffe de tissu (8).

***Conclusion** : À ce jour, aucune étude de cohorte n'a été publiée dans le contexte précis de la préservation de fertilité dans l'endométriose, rendant difficile l'élaboration de recommandations. Néanmoins, il est possible de s'appuyer sur un argumentaire large pour motiver la réflexion dans ce domaine et initier la réalisation d'études prospectives.*

3. Arguments en faveur de la préservation de fertilité dans l'endométriose

a. Endométriose et capital folliculaire ovarien

L'altération de la réserve ovarienne dans l'endométriose est mise en évidence sans ambiguïté en cas d'endométriose ovarienne avec chirurgies itératives (9-13). En effet, les taux d'AMH (Hormone anti-müllerienne) sérique, reflet le plus fidèle et exhaustif du stock de follicules ovariens, sont significativement abaissés, y compris à long terme, après kystectomies ovariennes pour endométriomes (9-13). Cette baisse significative de l'AMH semble plus marquée en cas de kystectomies pour endométriose en comparaison avec d'autres pathologies tumorales ovariennes bénignes (14). Par ailleurs, une étude longitudinale de 300 patientes endométriosiques de 32 ans d'âge moyen, suivies de 2 à 17 années consécutives, rapporte une avance significative de l'âge de la ménopause (42 ans) ainsi qu'une incidence élevée d'insuffisance ovarienne prématurée (16 %), majoritairement chez les patientes ayant bénéficié de kystectomies bilatérales (15).

L'influence de la maladie endométriosique *per se*, et/ou de la présence d'endométriomes ovariens sur le capital folliculaire en dehors de toute chirurgie, est plus controversée. Pourtant, plusieurs études histologiques ont montré des altérations de type fibrosique dans le cortex ovarien adjacent aux endométriomes, ainsi qu'une densité folliculaire significativement plus pauvre (16 ; 17). Dans le cas de ces deux études, les patientes étaient porteuses de volumineux endométriomes (6 cm), ce qui peut, en soi, du fait de la compression et de l'altération de l'élasticité du tissu ovarien sain, expliquer ces résultats. Plus récemment, Kitajima *et coll.* ont comparé les données histologiques de 13 fragments de cortex ovarien porteurs de petits endométriomes (≤ 4 cm) à celles des cortex ovariens contro-latéraux sains (18). Les auteurs retrouvent également fibrose et baisse de densité folliculaire, même en présence d'endométriomes de petite taille. L'analyse multivariée réalisée conclut à une influence significative, mais indépendantes l'une de l'autre, de la fibrose et de la présence d'endométriomes sur la densité folliculaire (19). Les auteurs observent un excès de recrutement folliculaire à partir du stock de follicules primordiaux associé à un plus grand taux d'atrésie pouvant expliquer cette baisse de densité folliculaire dans les cortex observés, indépendamment de la taille des endométriomes. Ce phénomène dit de « *burn-out* folliculaire » serait induit par l'inflammation intra-ovarienne (19). La correspondance clinique de ces données histo-pathologiques se retrouve dans les études de Somigliana *et coll.* et de Almog *et coll.* (19 ; 20). Somigliana *et coll.* montrent une moindre réponse à la stimulation ovarienne sur l'ovaire porteur d'endométriome par rapport à l'ovaire controlatéral sain (19), et Almog *et coll.* mettent en évidence un compte folliculaire antral significativement plus bas du côté de l'endométriome, alors qu'aucune différence significative n'est retrouvée en présence de kystes ovariens d'autre nature histologique (20).

***Conclusion** : À la lumière de l'ensemble de ces études, il semble avéré qu'il existe une altération du stock folliculaire liée à la maladie endométriosique ovarienne (NP2) et que la chirurgie, surtout quand elle est bilatérale, est susceptible d'aggraver cet état de fait (NP2).*

b. Endométriose, qualité ovocytaire et AMP

Au-delà de la quantité de follicules contenus dans les ovaires de patientes avec endométriose, se pose la question de la qualité du microenvironnement folliculaire et, en conséquence, de la qualité ovocytaire. Le potentiel fécondant d'un ovocyte s'acquiert durant son séjour dans le liquide folliculaire. Les mécanismes qui régissent sa maturation à la fois nucléaire et cytoplasmique sont étroitement dépendants de la qualité du dialogue folliculo-ovocytaire au travers des cellules du

cumulus. Cette question de la qualité ovocytaire est d'autant plus importante que le recours aux techniques de fécondation *in vitro* (FIV) du fait de l'infertilité est fréquent en cas d'endométriose, et ce, quelle que soit la forme clinique. En effet, la maladie endométriosique est une maladie inflammatoire, et il n'est pas exclu que les acteurs de la réaction inflammatoire, locaux intra-ovariens et/ou généraux, soient potentiellement délétères sur la qualité ovocytaire (21). Une étude récente a mis en évidence une concentration significativement supérieure en cytokines et facteurs angiogéniques dans les liquides folliculaires de 200 patientes endométriosiques comparativement aux liquides folliculaires de 140 patientes contrôles (22). Cette augmentation des marqueurs inflammatoires est négativement corrélée au taux de maturation ovocytaire et à la qualité embryonnaire (22). D'autres études s'intéressant aux liquides folliculaires chez les patientes présentant une endométriose ovarienne mais aussi pelvienne profonde isolée mettent en évidence une augmentation significative des ROS (*reactive oxygen species*), un déséquilibre entre les mécanismes oxydants/anti-oxydants, ainsi qu'une activation du système de cytokines et une augmentation des facteurs angiogéniques (23-25). De plus, en présence d'endométriomes, il est montré que des substances toxiques telles que le fer diffusent au travers de la paroi du kyste et altèrent la qualité des follicules et des ovocytes qu'ils contiennent (21 ; 23). Xu *et coll.* ont par ailleurs mis en évidence des anomalies de l'ultra-structure ovocytaire, concernant notamment les mitochondries, en étudiant 25 ovocytes matures de patientes avec endométriose ovarienne minime ou modérée comparativement à 25 ovocytes matures d'une population contrôle (25).

Conclusion : *L'extrapolation de ces études fondamentales aux données cliniques reste difficile. En effet, les résultats rapportés en termes de qualité ovocytaire, de taux de fécondation et de grossesse en FIV chez les patientes avec endométriose sont encore peu nombreux et éminemment variables en fonction des séries, des critères diagnostiques, des formes cliniques et de l'âge des patientes. Certaines études, en effet, rapportent des résultats en FIV meilleurs dans cette indication (cf. chapitre « Endométriose et AMP »).*

4. Conduite pratique

a) Faire ou ne pas faire

Si les recommandations font défaut concernant les stratégies de préservation de fertilité dans l'endométriose, les publications faisant état d'une réflexion à ce sujet se multiplient (26-29). Tous les auteurs s'accordent pour reconnaître : 1/ qu'il existe des altérations du stock folliculaire ovarien du fait des chirurgies ovariennes itératives, mais aussi du fait de la maladie endométriosique ovarienne *per se* ; 2/ que des altérations qualitatives folliculaires et ovocytaires existeraient du fait du caractère inflammatoire chronique et dysimmunitaire de la maladie ; 3/ que la congélation d'ovocytes est la technique à prioriser, conformément aux recommandations de la Société américaine de reproduction ; 4/ que les techniques chirurgicales visant à épargner le tissu ovarien sain et les traitements médicamenteux susceptibles de diminuer l'incidence des récidives d'endométriomes doivent être favorisées dans toutes les situations. Les arguments sont nombreux pour proposer de manière systématique une stimulation pour congélation ovocytaire dans les cas d'endométriomes ovariens, à plus forte raison s'ils sont bilatéraux, à haut risque de récidive et volumineux, et en cas d'antécédents de chirurgie. En cas de lésions volumineuses et bilatérales, une chirurgie et/ou une aspiration pourront être nécessaires préalablement au cycle de stimulation. Concernant l'endométriose pelvienne profonde isolée, l'argument invoqué pour préserver est la grande fréquence de recours aux techniques de fécondation *in vitro*, après un long parcours d'infertilité, à un âge parfois avancé, avec une accessibilité aux ovaires lors de la ponction parfois risquée, voire, dans certains cas, impossible.

b) Balance risques-bénéfices

Il importe de prendre en compte la balance risques-bénéfices de telles procédures et de ne pas perdre de vue les aspects médico-économiques. À ce titre, l'équipe de Somigliana publie un

tableau de validité des stratégies de préservation de la fertilité avec, pour chacune des situations, les résultats attendus concernant le nombre et la qualité des ovocytes, les opportunités de ré-utilisation et l'efficience globale de la procédure (26). Idéalement, il faudrait que les risques d'infertilité future soient suffisamment élevés pour que les taux de réutilisation des gamètes congelées soient conséquents et que les chances de grossesse évolutives soient significatives. Deux publications récentes évoquent le chiffre de huit ovocytes matures pour obtenir des chances de ramener un enfant à la maison de 45 à 48 %, respectivement chez des femmes de moins de 38 ou 35 ans (30 ; 2). La première série est publiée par Rienzi *et al.* et concerne des patientes en parcours d'ICSI pour raison masculine (30). La seconde série, avec de plus larges effectifs, est basée sur les statistiques de réutilisation d'ovocytes de donneuses ou de patientes ayant réalisé une auto-conservation pour raison sociétale (8). Ce chiffre de huit ovocytes matures pourra rarement être atteint en un seul cycle de stimulation. Ainsi, l'option d'accumulation d'ovocytes par la réalisation de un à trois recueils devra être discutée avec la patiente et validée au cas par cas.

Conformément au « *primum non nocere* », les risques de la stimulation ovarienne et du geste de ponction ovarienne doivent être pris en compte dans le contexte et être exposés aux patientes. Dans l'endométriose, l'incidence des abcès ovariens post-ponction est de l'ordre de 0 à 1,7 % (34). Il semble que l'hyperstimulation ovarienne ne majore pas le risque d'extension des lésions ni la symptomatologie douloureuse de manière générale, mais il existe une grande variabilité inter-individuelle.

Conclusion : *Une proposition systématique de préservation de la fertilité par congélation ovocytaire doit être faite en cas d'atteinte ovarienne avec risque d'altération quantitative du stock folliculaire : endométriomes récidivants, chirurgies itératives, endométriomes bilatéraux quel que soit leur volume, endométriomes unilatéraux volumineux (≥ 5 cm) (Grade 3).*

En cas d'antécédents de chirurgie ovarienne et en présence d'une récidive, un à trois cycles de stimulation ovarienne pourront être réalisés en vue d'accumulation ovocytaire avant et/ou après la chirurgie en fonction de la taille de l'endométriome. La proposition systématique de préservation de la fertilité avant une première chirurgie reste à débattre, mais semble à privilégier dans les seuls cas de réserve ovarienne basse préalable. En cas d'endométriose pelvienne profonde isolée, la proposition de préservation n'est pas systématique, mais à discuter au cas par cas, en fonction de l'âge, du statut conjugal, de la réserve ovarienne et du caractère évolutif des lésions, et de la probabilité de recours aux techniques de FIV.

Références

1. Edgar DH, Gook DA. A critical appraisal of cryopreservation (slow cooling *versus* vitrification) of human oocytes and embryos. Hum Reprod Update 2012;18(5):536–54.

2. Cobo A, García-Velasco JA, Coello A, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. Fertil Steril. 2016;105(3):755‑764.e8.

3. Noyes N, Porcu E, Borini A. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. Reprod Biomed Online. 2009;18(6):769‑76.

4. Practice Committees of American Society for Reproductive medicine; Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. Fertil Steril. 2013;99(1):37‑43.

5. Elizur SE, Chian RC, Holzer HE, Gidoni Y, Tulandi T, Tan SL. Cryopreservation of oocytes in a young woman with severe and symptomatic endometriosis: a new indication for fertility preservation. Fertil Steril. 2009 Jan;91(1):293

6. Garcia-Velasco JA, Domingo J, Cobo A, Martínez M, Carmona L, Pellicer A. Five years' experience using oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications. Fertil Steril. 2013 Jun;99(7):1994-9.

7. Donnez J, Squifflet J, Dolmans MM, Martinez-Madrid B, Jadoul P, Van Langendonckt A. Orthotopic transplantation of fresh ovarian cortex: a report of two cases. Fertil Steril. 2005 Oct;84(4):1018.

8. Oktay K, Oktem O. Ovarian cryopreservation and transplantation for fertility preservation for medical indications: report of an ongoing experience. Fertil Steril. 2010 Feb;93(3):762-8.

9. Streuli I, de Ziegler D, Gayet V, Santulli P, Bijaoui G, de Mouzon J, Chapron C.

In women with endometriosis anti-Müllerian hormone levels are decreased only in those with previous endometrioma surgery. Hum Reprod. 2012 Nov;27(11):3294-303.

10. Raffi F, Metwally M, Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Sep;97(9):3146-54.

11. Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, Viganò P, Vercellini P, Fedele L. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimüllerian hormone level modifications. Fertil Steril. 2012 Dec;98(6):1531-8.

12. Muzii L, Achilli C, Lecce F, Bianchi A, Franceschetti S, Marchetti C, *et al.* Second surgery for recurrent endometriomas is more harmful to healthy ovarian tissue and ovarian reserve than first surgery. Fertil Steril. mars 2015;103(3):738‑43.

13. Benaglia L, Somigliana E, Vighi V, Ragni G, Vercellini P, Fedele L. Rate of severe ovarian damage following surgery for endometriomas. Hum Reprod. 2010 Mar;25(3):678-82.

14. Rustamov O, Krishnan M, Roberts SA, Fitzgerald CT. Effect of salpingectomy, ovarian cystectomy and unilateral salpingo-oopherectomy on ovarian reserve. Gynecol Surg. 2016;13:173-178.

15. Coccia ME, Rizzello F, Mariani G, Bulletti C, Palagiano A, Scarselli G. Ovarian surgery for bilateral endometriomas influences age at menopause. Hum Reprod. 2011 Nov;26(11):3000-7.

16. Schubert B, Canis M, Darcha C, Artonne C, Pouly JL, Déchelotte P, Boucher D, Grizard G. Human ovarian tissue from cortex surrounding benign cysts: a model to study ovarian tissue cryopreservation. Hum Reprod. 2005 Jul;20(7):1786-92.

17. Kitajima M, Defrère S, Dolmans MM, Colette S, Squifflet J, Van Langendonckt A, Donnez J. Endometriomas as a possible cause of reduced ovarian reserve in women with endometriosis. Fertil Steril. 2011 Sep;96(3):685-91.

18. Kitajima M, Dolmans MM, Donnez O, Masuzaki H, Soares M, Donnez J. Enhanced follicular recruitment and atresia in cortex derived from ovaries with endometriomas. Fertil Steril. 2014 Apr;101(4):1031-7.

19. Somigliana E, Infantino M, Benedetti F, Arnoldi M, Calanna G, Ragni G. The presence of ovarian endometriomas is associated with a reduced responsiveness to gonadotropins. Fertil Steril. 2006 Jul;86(1):192-6.

20. Almog B, Shehata F, Sheizaf B, Tulandi T. ffect of different types of ovarian cyst on antral follicle count. Fertil Steril. 2010 Nov;94(6):2338-9.

21. Sanchez AM, Viganò P, Somigliana E, Panina-Bordignon P, Vercellini P, Candiani M. The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cyst: from pathophysiology to the potential endometrioma-mediated damage to the ovary. Hum Reprod Update. 2014 Mar-Apr;20(2):217-30

22. Singh AK, Dutta M, Chattopadhyay R, Chakravarty B, Chaudhury K. Intrafollicular interleukin-8, interleukin-12, and adrenomedullin are the promising prognostic markers of oocyte and embryo quality in women with endometriosis. J Assist Reprod Genet. 2016 Oct;33(10):1363-1372.

23. Prieto L1, Quesada JF, Cambero O, Pacheco A, Pellicer A, Codoceo R, Garcia-Velasco JA. Analysis of follicular fluid and serum markers of oxidative stress in women with infertility related to endometriosis. Fertil Steril. 2012 Jul;98(1):126-30.

24. Singh AK, Chattopadhyay R, Chakravarty B, Chaudhury K. Markers of oxidative stress in follicular fluid of women with endometriosis and tubal infertility undergoing IVF. Reprod Toxicol. 2013 Dec;42:116-24

25. Xu B1, Guo N1, Zhang XM1, Shi W1, Tong XH1, Iqbal F2, Liu YS1. Oocyte quality is decreased in women with minimal or mild endometriosis. Sci Rep. 2015 May 29;5:10779.

26. Somigliana E, Viganò P, Filippi F, Papaleo E, Benaglia L, Candiani M, Vercellini P. Fertility preservation in women with endometriosis: for all, for some, for none? Hum Reprod. 2015 Jun;30(6):1280-6

27. Carrillo L, Seidman DS, Cittadini E, Meirow D. The role of fertility preservation in patients with endometriosis. J Assist Reprod Genet. 2016 Mar;33(3):317-23.

28. Sönmezer M, Taşkın S. Fertility preservation in women with ovarian endometriosis.

Womens Health (Lond). 2015 Aug;11(5):625-31.

29. Grynberg M, Benard J. Fertility preservation and endometriosis: When medical borders on social. Gynecol Obstet Fertil. 2015 Dec;43(12):759-60.

30. Rienzi L1, Cobo A, Paffoni A, Scarduelli C, Capalbo A, Vajta G, Remohí J, Ragni G, Ubaldi FM. Consistent and predictable delivery rates after oocyte vitrification: an observational longitudinal cohort multicentric study. Hum Reprod. 2012 Jun;27(6):1606-12.

31. Benaglia L1, Somigliana E, Iemmello R, Colpi E, Nicolosi AE, Ragni G. Endometrioma and oocyte retrieval-induced pelvic abscess: a clinical concern or an exceptional complication? Fertil Steril. 2008 May;89(5):1263-6.

28. Stratégies de prise en charge de l'infertilité en Assistance médicale à la procréation dans un contexte d'endométriose

RPC CNGOF HAS 2017

Résumé

La prise en charge de l'infertilité dans un contexte d'endométriose doit être globale. Dans ce contexte, la prescription d'un traitement hormonal anti-gonadotrope ne permet pas d'augmenter le taux de grossesse hors FIV et n'est pas recommandée.

En cas d'infertilité dans un contexte d'endométriose, les résultats de la prise en charge en AMP par FIV en termes de taux de grossesse et de naissances ne sont pas affectés négativement par l'existence d'une endométriose. La stimulation de l'ovulation en vue d'une FIV ne semble pas augmenter le risque d'aggravation des symptômes liés aux lésions d'endométriose, ni accélérer l'évolution intrinsèque de l'endométriose, et n'augmentent pas le taux de récidive de la maladie.

Cependant, dans le cadre de la prise en charge par FIV des femmes atteintes d'endométriose, il est recommandé de mettre en place un pré-traitement avant stimulation, par analogue agoniste de la GnRH ou par contraception œstroprogestative.

Il n'existe, à l'heure actuelle, pas de données de bon niveau de preuve quant à un effet positif ou négatif de la chirurgie de l'endométriose sur les résultats de la prise en charge en AMP par FIV.

Une information sur les possibilités de préservation de la fertilité doit être envisagée en cas de risque d'altération prématurée de la fertilité, notamment en cas de chirurgie.

Mots clés : endométriose ; fertilité ; FIV ; ICSI ; endométriose profonde ; endométriome.

1. Prise en charge de l'infertilité en première intention, hors FIV, dans un contexte d'endométriose

La prise en charge de l'infertilité dans un contexte d'endométriose doit être globale, en tenant compte, non seulement des douleurs qui peuvent être associées à l'infertilité, mais aussi du bilan pré-thérapeutique du couple infertile (exploration de la réserve ovarienne, du statut tubaire et des paramètres spermatiques du conjoint) et du phénotype des lésions endométriosiques. La prise en charge optimale se fait dans des équipes pluridisciplinaires comprenant des radiologues spécialisés en imagerie de la femme, des gynécologues médicaux, des chirurgiens gynécologues, urologues et digestifs, des praticiens spécialisés en AMP, des praticiens de la douleur et des psychologues.

En cas d'infertilité dans un contexte d'endométriose, la prescription d'un traitement hormonal anti-gonadotrope ne permet pas d'augmenter le taux de grossesse (NP1).

Il n'est pas recommandé de prescrire un traitement hormonal anti-gonadotrope chez une patiente endométriosique infertile afin d'augmenter les chances de grossesse hors FIV, y compris en postopératoire (Grade A).

Dans le cadre de la prise en charge hors FIV d'une endométriose minime à légère (stades I et II, d'après la classification ASRM) prouvée après cœlioscopie, l'utilisation d'une stimulation ovarienne, avec ou sans insémination intra-utérine, en postopératoire peut être envisagée (Grade C).

A l'issue d'une chirurgie chez une patiente infertile, l'utilisation de l'*Endometriosis Fertility Index* est recommandée pour guider la stratégie en vue de l'obtention d'une grossesse (Grade C).

Les données de la littérature sont insuffisantes pour conclure sur la place des traitements de PMA hors FIV (stimulation ovarienne, avec ou sans insémination intra-utérine) en cas d'endométriose pelvienne profonde ou d'endométriome.

2. Principes de la prise en charge en FIV en cas d'endométriose

En cas d'infertilité dans un contexte d'endométriose, les résultats de la prise en charge en AMP par FIV en termes de taux de grossesse et de naissances ne semblent pas affectés par l'existence d'une endométriose ou par son stade (NP3). En cas d'endométriose le nombre d'ovocytes recueillis semble être plus faible, notamment en cas d'endométriose sévère (NP3).

Les études sur la stimulation de l'ovulation pour FIV ne montrent pas d'aggravation des symptômes liés aux lésions d'endométriose, ni d'accélération de son évolution, ou d'augmentation du taux de récidive de la maladie (NP2).

Dans un contexte de prise en charge en AMP par FIV, le mode de fécondation FIV (fécondation *in vitro*) ou ICSI (*Intracytoplasmic Sperm Injection*) ne change pas les taux de grossesses cumulées (NP3).

L'endométriose n'est pas une indication pour privilégier l'ICSI par rapport à la FIV classique en première intention (Accord d'experts).

Concernant les modalités techniques de la prise en charge en AMP par FIV, il n'y a pas de différences pour le taux de grossesse entre un protocole agoniste et un protocole antagoniste chez les patientes présentant une endométriose (NP 3).

Les données de la littérature ne permettent pas de recommander le choix d'un protocole agoniste ou d'un protocole antagoniste chez les patientes atteintes d'endométriose (Grade C).

La revue de la littérature a mis en évidence une amélioration des chances de grossesse en cas de blocage ovarien avant la stimulation pour FIV par un analogue agoniste de la GnRH (NP2) ou une contraception œstroprogestative (NP3).

Dans un contexte d'endométriose, dans le cadre de la prise en charge en FIV, il est recommandé de mettre en place un pré-traitement avant stimulation par analogue agonistes de la GnRH (Grade B) ou par contraception œstroprogestative (Grade C).

3. Stratégie en FIV et cas particuliers

3.1. Endométriose superficielle

Il n'existe, à l'heure actuelle, pas de données de bon niveau de preuve quant à un effet positif ou négatif de la chirurgie de l'endométriose péritonéale superficielle sur les résultats de la prise en charge en AMP par FIV (NP4).

Dans un contexte d'endométriose et d'infertilité, il n'est pas recommandé de réaliser un traitement chirurgical de l'endométriose superficielle dans le seul but d'augmenter les chances de grossesse en FIV (Grade C).

3.2. Endométriome

Il n'y a pas d'impact des endométriomes (de taille < 6 cm) sur la qualité des embryons et les résultats finaux de la FIV en termes de taux de grossesse et de naissances, malgré une diminution possible du nombre d'ovocytes ponctionnés et malgré des doses de gonadotrophines potentiellement plus élevées (NP3). Il n'y a pas de données dans la littérature pour les endométriomes de plus de 6 cm.

En cas d'antécédent de chirurgie pour endométriome, les résultats de la prise en charge en FIV (taux de grossesse et taux de naissances vivantes) ne sont pas modifiés (NP2) ; cependant, on constate une tendance à une diminution de la réserve ovarienne avec un nombre d'ovocytes ponctionnés diminué et des doses de gonadotrophines utilisées supérieures (NP2).

De nombreuses revues de la littérature montrent que la chirurgie des endométriomes par kystectomie avant prise en charge en FIV n'améliore pas les taux de grossesse (NP2).

Le traitement chirurgical des endométriomes dans le seul but d'améliorer les résultats de la FIV n'est pas recommandé (Grade B).

La revue de la littérature ne retrouve pas d'amélioration des résultats de la FIV en cas de ponction drainage échoguidé avant stimulation ovarienne contrôlée (NP3).

Il n'est pas recommandé de réaliser une aspiration transvaginale systématique sous contrôle échographique des endométriomes avant FIV afin d'augmenter les taux de grossesse (Grade C).

En cas d'endométriome pouvant gêner la ponction ovocytaire, celui-ci peut être drainé par voie vaginale échoguidée avec ou sans alcoolisation (Grade C).

3.3. Endométriose profonde

Les taux de grossesse obtenus (spontanément et après AMP) après chirurgie des lésions profondes d'endométriose sans atteinte colorectale varient de 40 à 85 %. Après chirurgie des lésions d'endométriose colorectale spécifiquement, les taux de grossesses (obtenues spontanément et après AMP) sont de 47 à 59 % selon les études, et donc comparables aux résultats obtenus en cas d'endométriose profonde non colorectale.

Les taux de grossesses spontanées, obtenues après chirurgie des lésions d'endométriose colorectale, varient selon les publications et selon la durée du suivi entre 27 et 41 %. Les taux de grossesse en FIV en cas d'endométriose profonde en place ne sont pas différents des taux de grossesse obtenus par FIV dans les autres indications d'AMP (NP2).

La prise en charge par FIV peut être proposée afin d'augmenter les taux de grossesse et de naissances dans un contexte d'infertilité et d'endométriose profonde (Grade B).

Les études comparant les chances de grossesse après FIV, précédée ou non d'une chirurgie, ne permettent pas, à ce jour, de conclure sur l'intérêt de la prise en charge chirurgicale des lésions profondes avant FIV, en dehors d'une symptomatologie douloureuse associée (NP2).

L'absence de bénéfice évident de la chirurgie sur les chances de grossesse en AMP doit être mise en balance avec le risque de complications postopératoires immédiates de la chirurgie (NP2) ainsi que le risque d'altération de la réserve ovarienne en cas d'éventuelle chirurgie des endométriomes associés à des lésions d'endométriose profonde (NP3).

Il n'est pas recommandé de réaliser un traitement chirurgical préalable de l'endométriose profonde dans le seul but d'améliorer les résultats en FIV (Grade C).

La place de la chirurgie en cas d'échec de plusieurs tentatives de FIV a été peu étudiée dans la littérature. Deux études non contrôlées évoquent la possibilité d'une amélioration des chances de grossesse en FIV après chirurgie (NP4).

En cas d'échec d'une ou plusieurs tentatives de FIV dans un contexte d'endométriose profonde, une concertation médico-chirurgicale est recommandée pour discuter d'une chirurgie de l'endométriose (Accord d'experts)

3.4. Adénomyose

Bien que le diagnostic d'adénomyose reste mal défini et les groupes étudiés hétérogènes, l'adénomyose semblerait avoir un effet négatif sur les taux de grossesse en FIV.

La part de l'adénomyose sur les taux de grossesse est difficile à évaluer en cas d'endométriose associée. Les taux de fausses-couches sembleraient supérieurs en cas d'adénomyose en FIV (NP2).

L'utilisation d'agonistes de la GnRH semble améliorer les résultats de la FIV en cas d'adénomyose

3.5. Endométriose récidivante

En cas d'infertilité et d'endométriose récidivante, les résultats d'une chirurgie itérative ou d'une prise en charge en FIV sont comparables en termes de taux de grossesse. La stratégie de prise en charge doit donc tenir compte de la symptomatologie, des risques opératoires et des facteurs d'infertilité associés.

Dans un contexte d'endométriose récidivante et infertilité, une concertation médico-chirurgicale est recommandée pour discuter d'une prise en charge adaptée (Accord d'experts)

4. Place de la préservation de la fertilité en cas d'endométriose

À ce jour, aucune étude de cohorte n'a été publiée dans le contexte précis de la préservation de la fertilité dans l'endométriose, rendant difficile l'élaboration de recommandations. Il semble avéré qu'il existe une altération du stock folliculaire liée à la maladie endométriosique ovarienne (NP2) et que la chirurgie, surtout quand elle est bilatérale ou itérative, est susceptible d'aggraver cet état de fait (NP2).

Les possibilités de préservation de la fertilité doivent être discutées avec la patiente en cas de chirurgie pour endométriome ovarien (Accord d'experts).

29. Validation

La Commission des stratégies de prise en charge a donné un avis favorable le 21 novembre 2017 et le collège de la HAS a adopté cette recommandation de bonne pratique le 13 décembre 2017.

Annexe 1. Méthode de travail

► Méthode Recommandations pour la pratique clinique

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ».

La méthode Recommandations pour la pratique clinique (RPC) est la méthode préférentielle à la Haute Autorité de Santé (HAS) pour élaborer des recommandations de bonne pratique. Il s'agit d'une méthode rigoureuse qui repose sur :

- La participation des professionnels et représentants des patients et usagers concernés par le thème de la RBP ;
- La transparence vis-à-vis de l'analyse critique de la littérature, de l'essentiel des débats et des décisions prises par les membres du groupe de travail, des avis formalisés des membres du groupe de lecture, de l'ensemble des participants aux différents groupes ;
- L'indépendance d'élaboration des recommandations, de par : le statut de la HAS, autorité publique indépendante à caractère scientifique, l'indépendance des groupes impliqués (groupe de travail, groupe de lecture), et l'indépendance financière ;
- La gestion des intérêts déclarés par les experts du groupe de travail.

Choix du thème de travail

La HAS prend l'initiative de l'élaboration de la recommandation (autosaisine) ou répond à la demande d'un autre organisme, tel que :

- Un conseil national professionnel de spécialité, le Collège de la médecine générale, un collège de bonne pratique, une société savante ou toute autre organisation de professionnels de santé ;
- Une institution, une agence sanitaire ou un organisme de santé publique ;
- Un organisme d'assurance maladie ;
- Une association représentant des usagers du système de santé.

Après inscription du thème de la recommandation au programme de la HAS, une phase de cadrage préalable à l'élaboration de toute RBP est mise en œuvre (voir guide note de cadrage). Elle a pour but, en concertation avec le demandeur, les professionnels et les usagers concernés, de choisir la méthode d'élaboration de la RBP et d'en délimiter le thème. Cette phase de cadrage permet en particulier de préciser l'objectif des recommandations et les bénéfices attendus en termes de qualité et de sécurité des soins, les questions à traiter, les professionnels et les usagers concernés par la recommandation.

Coordination du projet

Le déroulement d'une RBP, du cadrage à la diffusion des recommandations, est sous la responsabilité d'un chef de projet de la HAS chargé :

- De veiller au respect de la méthode et à la qualité de la synthèse des données de la littérature ;
- D'assurer la coordination et d'organiser la logistique du projet.

Le chef de projet veille en particulier à ce que :

- La composition des groupes soit conforme à celle définie dans la note de cadrage ;
- L'ensemble des membres désignés permette d'assurer la diversité et un équilibre entre les principales professions mettant en œuvre les interventions considérées, les différents courants d'opinion, les modes d'exercice, les lieux d'exercice.

Le chef de projet participe à l'ensemble des réunions.

Pour chaque thème retenu, la méthode de travail comprend les étapes suivantes.

Groupe de travail

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel est constitué par la HAS. Il comprend de façon optimale 15 à 20 membres :

- Des professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses ;
- Des représentants d'associations de patients et d'usagers ;
- Et, si besoin, d'autres professionnels concernés et des représentants d'agences publiques.

Un président est désigné par la HAS pour coordonner le travail du groupe en collaboration avec le chef de projet de la HAS. Un chargé de projet est également désigné par la HAS pour identifier, sélectionner, analyser la littérature et en rédiger une synthèse critique sous la forme d'un argumentaire scientifique ; il aide également à la rédaction des recommandations.

Rédaction de l'argumentaire scientifique

La rédaction de l'argumentaire scientifique repose sur l'analyse critique et la synthèse de la littérature et sur les avis complémentaires du groupe de travail.

La recherche documentaire est systématique, hiérarchisée et structurée. Le chef de projet, le président du groupe de travail et le ou les chargés de projet participent à l'élaboration de la stratégie de recherche documentaire, réalisée par un documentaliste. Elle est effectuée sur une période adaptée au thème et mise à jour jusqu'à la publication des RBP.

Une sélection bibliographique des références selon les critères de sélection définis est effectuée par le chargé de projet, le chef de projet et le président du groupe de travail en amont de la première réunion du groupe de pilotage.

Chaque article retenu est analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature, en s'attachant d'abord à évaluer la méthode d'étude employée, puis les résultats.

L'analyse de la littérature précise le niveau de preuve des études.

Rédaction de la version initiale des recommandations

Les membres du groupe de travail se réunissent deux fois, voire plus si nécessaire, pour élaborer, à partir de l'argumentaire scientifique et des propositions de recommandations rédigés par le ou les chargés de projet, la version initiale des recommandations qui sera soumise au groupe de lecture.

Groupe de lecture

De même composition qualitative que le groupe de travail, il comprend 30 à 50 professionnels et représentants de patients et d'usagers du système de santé élargis aux représentants des spécialités médicales, professions ou de la société civile non présents dans le groupe de travail.

Il est consulté par voie électronique (utilisation de l'outil informatique GRaAL disponible sur le site de la HAS) et donne un avis formalisé (cotations et commentaires) sur le fond et la forme de la version initiale des recommandations, en particulier sur son applicabilité et sa lisibilité. Les membres du groupe de lecture peuvent donner aussi leur avis sur tout ou partie de l'argumentaire scientifique.

Version finale des recommandations

Les cotations et commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de travail, qui modifie si besoin l'argumentaire et rédige la version finale des recommandations et leur(s) fiche(s) de synthèse, au cours d'une réunion de travail.

Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par la HAS (cf. Tableau 1)

Validation par le Collège de la HAS

La RBP est soumise au Collège de la HAS pour adoption. À la demande du Collège de la HAS, les documents peuvent être amendés. Les participants en sont alors informés.

Diffusion

Au terme du processus, la HAS met en ligne sur son site (www.has-sante.fr) la ou les fiches de synthèse, les recommandations et l'argumentaire scientifique.

Pour en savoir plus sur la méthode d'élaboration des recommandations pour la pratique, se référer au guide : « Élaboration de recommandations de bonne pratique : Méthode Recommandations pour la pratique clinique ». Ce guide est téléchargeable sur le site Internet de la HAS : www.has-sante.fr.

► Gestion des conflits d'intérêts

Les participants aux différentes réunions ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS.

Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêts. Les déclarations des membres du groupe de travail ont été jugées compatibles avec leur participation à ce groupe par le comité de gestion des conflits d'intérêts.

Le guide et les déclarations d'intérêts des participants au projet sont consultables sur le site de la HAS : www.has-sante.fr.

► Actualisation

L'actualisation de cette recommandation de bonne pratique sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.

Annexe 2. Recherche documentaire

► Méthode de recherche documentaire

La stratégie de recherche documentaire est explicitée à la fin de chaque chapitre en détaillant :

- La liste des bases de données consultées (*Medline*, *Cochrane*, etc.) ;
- Les mots clés utilisés dans ces bases de données ;
- Le type de documents recherchés : *guidelines*, revues, méta-analyses, essais randomisés, études de cohorte, etc., ainsi que le nombre d'articles obtenus et le nombre retenu pour l'analyse ;
- La période de recherche retenue ;
- Les langues retenues ;
- La citation des autres sources d'information utilisées : sociétés savantes, sites Internet, etc.

Annexe 3. Glossaire

Endométriose superficielle : endométriose limitée au péritoine.

Endométriose profonde : endométriose qui infiltre l'espace rétropéritonéal ou les viscères (rectum, vagin, utérus, vessie, uretère, intestin grêle, etc.).

Endométriome ovarien : kyste endométriosique de l'ovaire.

Participants

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans les groupes de travail / pilotage / cotation / lecture :

Association nationale des sages-femmes libérales (ANSFL)*

Collège de médecine générale (CMG)*

Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF)*

Conseil national professionnel de chirurgie viscérale et digestive (CNPCVD)*

Conseil national professionnel de radiologie (CNPR)*

Conseil national professionnel des sages-femmes (CNP-SF)

Conseil national professionnel d'urologie (CNPU)*

Collège national des sages-femmes de France (CNSF)*

Association de patientes (EndoFrance)*

Association de patientes (Endomind)*

Société de chirurgie gynécologique et pelvienne (SCGP)

Société française d'étude et de traitement de la douleur (SFETD)*

Société de médecine de la reproduction (SMR)*

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

(*) Cet organisme a proposé un ou plusieurs experts pour ce projet.

► Groupe de travail

Pr Michel Canis, Gynécologue obstétricien, Clermont-Ferrand - chef de projet CNGOF

Pr Pierre Collinet, Gynécologue obstétricien, Lille - chef de projet CNGOF

Pr Xavier Fritel, Gynécologue obstétricien, Poitiers - chef de projet CNGOF

Dr Christine Revel-Delhom, Saint-Denis - chef de projet HAS

Pr Marcos Ballester, Gynécologue obstétricien, Paris

Dr Pierre-adrien Bolze, Gynécologue obstétricien, Lyon

Pr Bruno Borghese, Gynécologue obstétricien, Paris

Dr Nicole Bornsztein, Médecin généraliste, Evry

Dr Jérémy Boujenah, Gynécologue obstétricien, Monaco

Dr Nicolas Bourdel, Gynécologue obstétricien, Clermont-Ferrand

Dr Thierry Brillac, médecin généraliste, Toulouse

Dr Jonathan Cohen, Gynécologue obstétricien, Paris

Pr Nathalie Chabbert-Buffet, Endocrinologue médecin de la reproduction, Paris

Dr Candice Chauffour, Gynécologue, Clermont-Ferrand

Mme Nathalie Clary, Représentante d'usagers association Endomind, Valberg

Dr Christine Decanter, Gynécologie médicale, Lille

Mme Amélie Denouël, Représentant d'usagers association EndoFrance, Montpellier

Pr Gil Dubernard, Gynécologue obstétricien, Lyon

Pr Arnaud Fauconnier, Gynécologue obstétricien, Poissy

Pr Hervé Fernandez, Gynécologue obstétricien, Paris

Dr Tristan Gauthier, Gynécologue obstétricien, Limoges

Pr François Golfier, Gynécologue obstétricien, Lyon

Pr Cyrille Huchon, Gynécologue obstétricien, Poissy

Dr Guillaume Legendre, Gynécologue obstétricien, Angers

Dr Jérôme Loriau, Chirurgien digestif, Paris

Dr Emmanuelle Mathieu-d'Argent, Médecin de la reproduction et Gynécologue obstétricien, Paris

Dr Benjamin Merlot, Gynécologue obstétricien, Bordeaux

Dr Julien Niro, Gynécologue obstétricien, Le Chesnay

Dr Pierre Panel, Gynécologue obstétricien, Le Chesnay

Pr Philippe Paparel, Urologue, Lyon

Dr Stéphane Ploteau, Anatomiste et Gynécologue obstétricien, Nantes

Pr Christophe Poncelet, Gynécologue obstétricien, Cergy-Pontoise

Pr Benoît Rabischong, Anatomiste et gynécologue obstétricien, Clermont-Ferrand

Pr Horace Roman, Gynécologue obstétricien, Rouen

Pr Chrystele Rubod, Gynécologue obstétricien, Lille

Dr Piétro Santulli, Médecin de la reproduction et gynécologue obstétricien, Paris

Pr Isabelle Thomassin-Naggara, Radiologue, Paris

Dr Antoine Torre, Gynécologue obstétricien, Montpellier

Dr Marine Sauvan, Gynécologue obstétricien, Paris

Dr Chadi Yazbeck, Gynécologue obstétricien, Suresnes

Dr Jean-Michel Wattier, Algologue prise en charge de la douleur, Lille

► Groupe de lecture

Dr Auber Agostini, Gynécologue – Obstétricien, Marseille

Dr Sylvia Alvarez, Gynécologue – Obstétricien, Paris

Dr Justine Avez-Couturier, Pédiatre – Néonatologie, Lille

Dr Joëlle Belaisch-Allart, Gynécologue – Obstétricien, Saint Cloud

Dr Rémi Beranger, Épidémiologie – Sage-Femme, Rennes

Dr Fabrice Blum Georges, Gynécologue – Obstétricien, Mulhouse

Pr André Bongain, Gynécologue – Obstétricien, Nice

Pr Malik Boukerrou, Gynécologue – Obstétricien, La Réunion

Mme Emeline Bréant, Représentante patiente ENDOmind France, Paris

Pr Jean-Luc Brun, Gynécologue – Obstétricien, Bordeaux

Mme Delphine Campserveux, Représentante patiente EndoFrance, Paris

Yasmine Candau Représentante patients EndoFrance, Paris

Dr Caroline Carlier-Guerin, Gynécologue – Obstétricien, Châtellerault

Mme Claire Cassan, Sage-Femme, Les Mees

Mme Severine Conradi, Psychologue, Nancy

Dr Émile Daraï, Gynécologue – Obstétricien, Paris

Dr Bertrand De Rochambeau, Gynécologue – Obstétricien, Brou sur Chantereine

Dr Denis De Valmont, Médecin conseil d'assurance en responsabilité médicale, Lyon

Dr Hervé Dechaud, Gynécologue – Obstétricien, Montpellier

Dr Chantal Do Cao, Médecin Généraliste, Evry

Pr Olivier Dupuis, Gynécologue – Obstétricien, Lyon

Dr Brigitte Escourrou, Médecin Généraliste, Le Fossat

Dr Philippe Estrade Jean, Gynécologue – Obstétricien, Marseille

Dr Émilie Faller, Gynécologue – Obstétricien, Strasbourg

Pr Raffaèle Fauvet, Gynécologue – Obstétricien, Caen

Dr Serge Favrin, Gynécologue – Obstétricien, L'Union

Dr Philippe Ferry, Gynécologue – Obstétricien, La Rochelle

Mme Catherine Foulhy, Sage-Femme, Riom

Dr Anne Freyens, Médecin Généraliste, Mondonville

Dr Fréderic Girard, Urologue, Paris

Pr Olivier Graesslin, Gynécologue – Obstétricien, Reims

Pr Michael Grynberg, Gynécologue – Obstétricien, Clamart

Dr Ameth Gueye, Gynécologue – Obstétricien, Saint Denis

Dr Thomas Hebert, Gynécologue – Obstétricien, Tours

Dr Magali Hilmi, Gynécologue – Obstétricien, Nice

Pr Claude Hocké, Gynécologue – Obstétricien, Bordeaux

Dr Béatrice Lamy, Médecin Généraliste, Corbeil Essonnes

Dr Lionel Larue, Gynécologue – Obstétricien, Paris

Pr Jean Leveque, Gynécologue – Obstétricien, Rennes

Dr Hugo Martigny, Gynécologue – Obstétricien, Saint Herblain

Dr Stéphanie Mignot, Médecin Généraliste, Poitiers

Dr Serge Perrot, Douleur – Rhumatologie, Paris

Dr Virginie Piano, Médecine Générale, Draguignan

Pr Gisèle Pickering, Pharmacologue, Clermont Ferrand

Pr Alain Pigne, Gynécologue – Obstétricien, Paris

Dr Laurence Pique, Médecin Généraliste, Les Ulis

Dr Jean-Luc Pouly, Gynécologue – Obstétricien, Clermont Ferrand

Mme Élodie Robert, Sage-Femme, Bleneau

Dr Catherine Rongières Gynécologue – Obstétricien, Strasbourg

Dr Pascal Rousset, Radiodiagnostic et Imagerie Médicale, Lyon

Pr Loïc Sentilhes, Gynécologue – Obstétricien, Bordeaux

Pr Fabrice Sergent, Gynécologue – Obstétricien, Amiens

Dr Karem Slim, Chirurgie Digestive et Viscérale, Clermont Ferrand

Mme Cécile Tiberghien, Sage-Femme, Brive La Gaillarde

Mme Anne-Claire Trunde, Sage-Femme, Voreppe

Mme Adeline Valent, Représentante patients EndoFrance, Paris

Dr Francoise Vendittelli, Gynécologue – Obstétricien - Santé Publique, Clermont Ferrand

Dr Marine Verdier, Radiodiagnostic et Imagerie Médicale, Poitiers

Dr Vincent Villefranque, Gynécologue – Obstétricien, Eaubonne

Mme Constance Vincent, Sage-Femme, Saint Galmier

Dr Laurent Wagner, Urologue, Nîmes

Dr Antoine Watrelot, Gynécologue – Obstétricien, Lyon

Dr Chrysoula Zacharopoulou, Gynécologue – Obstétricien,Paris

Remerciements

La HAS remercie le Dr Sophie Geoffron et le Dr Charles-André Philip.

La HAS tient à remercier l’ensemble des participants cités ci-dessus.

Fiche descriptive

Titre	Prise en charge de l'endométriose
Méthode de travail	Recommandations pour la pratique clinique (RPC)
Objectif(s)	Proposer des recommandations actualisées pour une prise en charge optimale et pluridisciplinaire des patientes endométriosiques.
Patients ou usagers concernés	Femmes adultes et adolescentes présentant une endométriose
Professionnel(s) concerné(s)	Les gynécologues-obstétriciens, les chirurgiens, les radiologues, les anatomo-pathologistes, les médecins de la reproduction, les gynécologues médicaux, les médecins de la douleur, et les professionnels de santé en soins primaires dont les médecins généralistes et les sages-femmes impliqués dans le dépistage, l'évaluation et la prise en charge de l'endométriose
Demandeur	DGOS et CNGOF
Promoteur	Partenariat HAS/CNGOF
Financement	Fonds publics
Pilotage du projet	Coordination : Dr Christine Revel, chef de projet, service des bonnes pratiques professionnelles de la HAS (chef de service : Dr Michel Laurence) ; Pr Michel Canis, gynécologue obstétricien, Clermont-Ferrand - chef de projet CNGOF ; Pr Pierre Collinet, gynécologue obstétricien, Lille - chef de projet CNGOF ; Pr Xavier Fritel, gynécologue obstétricien, Poitiers - chef de projet CNGOF ; Secrétariat : Mme Laetitia Gourbail
Recherche documentaire	Jusqu'en 2017 Réalisée par Mme Marie Georget, avec l'aide de Mme Maud Lefèvre (chef du service Documentation – Veille : Mme Frédérique Pagès)
Auteurs de l'argumentaire	Pr Marcos Ballester, gynécologue obstétricien, Paris Dr Pierre-Adrien Bolze, gynécologue obstétricien, Lyon Pr Bruno Borghese, gynécologue obstétricien, Paris Dr Jérémy Boujenah, gynécologue obstétricien, Monaco Dr Nicolas Bourdel, gynécologue obstétricien, Clermont-Ferrand Pr Nathalie, Chabbert-Buffet, endocrinologue médecin de la reproduction, Paris Dr Candice Chauffour, gynécologue, Clermont-Ferrand Dr Jonathan Cohen, gynécologue obstétricien, Paris Dr Christine Decanter, gynécologie médicale, Lille Mme Amélie Denouël, représentant d'usagers association EndoFrance, Montpellier Pr Gil Dubernard, gynécologue obstétricien, Lyon Pr Arnaud Fauconnier gynécologue-obstétricien, Poissy Pr Hervé Fernandez gynécologue obstétricien, Paris Dr Tristan Gauthier, gynécologue obstétricien, Limoges Pr François Golfier, gynécologue obstétricien, Lyon Pr Cyrille Huchon, gynécologue obstétricien, Poissy Dr Guillaume Legendre, gynécologue obstétricien, Angers Dr Jérôme Loriau, chirurgien digestif, Paris Dr Emmanuelle Mathieu–d'Argent, médecin de la reproduction et gynécologue obstétricien, Paris Dr Benjamin Merlot, gynécologue obstétricien, Bordeaux Dr Julien Niro, gynécologue obstétricien, Versailles Dr Pierre Panel, gynécologue obstétricien, Le Chesnay Pr Philippe Paparel, urologue, Lyon Dr Stéphane Ploteau, anatomiste et gynécologue obstétricien, Nantes

Titre	Prise en charge de l'endométriose
	Pr Christophe Poncelet, gynécologue obstétricien, Cergy Pontoise Pr Benoit Rabischong, anatomiste et gynécologue obstétricien, Clermont-Ferrand Pr Horace Roman, gynécologue obstétricien, Rouen Pr Chrystele Rubod, gynécologue obstétricien, Lille Dr Piétro Santulli, médecin de la reproduction et gynécologue obstétricien, Paris Dr Marine Sauvan, gynécologue obstétricien, Paris Pr Isabelle Thomassin-Naggara, radiologue, Paris Dr Antoine Torre, gynécologue obstétricien, Montpellier Dr Jean-Michel Wattier, algologue prise en charge de la douleur, Lille Dr Chadi Yazbeck, gynécologue obstétricien, Suresnes
Participants	Organismes professionnels et associations de patients et d'usagers, groupe de travail, groupe de lecture et autres personnes consultées : cf. liste des participants.
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS et sont consultables sur les sites www.has-sante.fr et DPI-Santé : https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home. Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Adoption par le Collège de la HAS en décembre 2017 Validation par le conseil scientifique du CNGOF en novembre 2017
Actualisation	L'actualisation de la recommandation sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.
Autres formats	Recommandations et synthèses de la recommandation de bonne pratique, téléchargeables sur www.has-sante.fr
Documents d'accompagnement	RPC « Prise en charge de l'endométriose » (HAS CNGOF 2017)

~

Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-santé.fr

© Haute Autorité de Santé décembre 2017 – N° ISBN 978-2-11-152307-4