

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur M. Bruhat*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—

**Tome XIX
publié le 1^{er}.12.1995**



*DIX-NEUVIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 1995*

TRAITEMENT DE L'ENDOMÉTRIOSE

J. BERTHET*

Saint-Junien

AVERTISSEMENT

Il n'est pas très aisé, après les remarquables — et qui pourraient être considérées comme définitives — mises au point scientifiques récentes [61, 63], d'aborder un sujet traité par les plus grands noms de la gynécologie-obstétrique française. Seule une approche de type économique peut être ainsi envisagée, ne revenant pas sur les acquis de la science.

INTRODUCTION

Essai de définition

La définition de l'endométrie est inconsistante.

Qu'est-ce que l'endométrie ?

Son cadre nosologique est relativement bien défini, surtout en association au cadre anatomique : il s'agit d'implants de muqueuse endométriale ectopique, sans connexion vasculaire avec l'endomètre, implants associés (ou

* Centre Hospitalier de Saint-Junien - 87200 SAINT-JUNIEN

responsables ?) à une réaction inflammatoire périphérique concernant tous les stades évolutifs histologiques de l'inflammation, y compris, et peut-être surtout, la fibrose.

Si, comme Leroy [61], on l'envisage sous un angle pragmatique, elle est caractérisée, sur le plan séméiologique, par les deux symptômes majeurs de la gynécologie moderne, l'infertilité et la douleur, qui la placent au premier rang des préoccupations des cliniciens et de leurs patientes.

Son cadre épidémiologique est complètement anecdotique. La prévalence de « l'affection » est estimée, en population, entre 2,5 et 3 % [76, 84]. Elle serait associée à l'infécondité chez 20 à 50 % des femmes consultant pour ce motif [84]. Cette large dispersion est essentiellement liée aux difficultés de diagnostic et de définition.

Les facteurs de risque ont été particulièrement bien analysés par Racinet [76] : il cite, entre autres, l'importance des malformations congénitales gynécologiques obstructives, l'utilisation de tampons pendant les règles pendant plus de 14 ans (odds ratio = 3,6), les antécédents familiaux (odds ratio = 7,2 en cas de parenté au premier degré). Il précise que les antécédents infectieux pelviens, pour le cas où l'on aurait pu penser que l'inflammation précédait l'endométriose au lieu de lui être associée, ne sont pas corrélés à la prévalence de la maladie.

Son cadre physiopathologique a très largement dépassé les théories initiales de reflux menstruel ou de métaplasie mésothéliale. L'aspect immunologique est actuellement privilégié. Gleicher [51] pose le *problème de fond du traitement de l'endométriose* : cette affection est généralement considérée et traitée comme une maladie endocrinienne et/ou chirurgicale. Or ces approches sont inconstamment efficaces dans le traitement des symptômes, et surtout les succès ont une vie courte dans de nombreux cas, ce qui laisse à penser que la physiopathologie est d'un tout autre ordre. Dans ces conditions, l'ensemble des traitements qui seront envisagés ne doivent être considérés que comme palliatifs, ce qui les éclaire d'un jour différent, en particulier sur le plan économique. Les hypothèses immunologiques sont nombreuses [51, 89, 94]. Vinatier [94] recense comme possibilités physiopathologiques pour l'endométriose :

- une maladie de la réponse immune cellulaire ;
- une maladie de la réponse immune humorale, en soulignant qu'il n'existe pas de parallélisme entre le taux des anticorps anti-endomètre et l'importance du score AFS (cf. infra) ;
- une maladie des macrophages qui permettrait l'adhésion des cellules endométriales sur le péritoine par production de fibronectine. Il existerait de plus une augmentation des sécrétions de cytokines (cf. Trévoux, [89]) pouvant augmenter la prolifération des cellules endométriales. L'efficacité relative du danazol, voire de l'indométacine pourrait être expliquée par ce biais.

- une maladie du TGF- β (*transforming growth factor* pour les non initiés), cytokine produite par les macrophages, intervenant dans la réparation tissulaire et dont l'excès pourrait être responsable d'adhérences et tout ce genre de choses...

- une maladie de la cellule *natural killer*: l'activité *natural killer* est en effet diminuée chez les patientes endométriosiques, tant au niveau systémique qu'au niveau péritonéal. Cette diminution d'activité paraît être proportionnelle à la gravité de l'affection, en termes de score de gravité, bien entendu;

- maladie du péritoine : expression anormale des protéines adhésives. L'estradiol paraît augmenter l'expression des cellules d'adhésion péritonéale induite par des facteurs de croissance...

Essai de classification

La notion de score a déjà largement été évoquée. Le gros problème, actuellement, est que l'évaluation de l'éventuelle efficacité d'un traitement de l'endométriose, voire les considérations physiopathologiques, reposent sur ces scores. Ces derniers ne sont cependant pas franchement univoques, ce qui ne simplifie pas les choses...

Sur le plan historique, on enregistre ainsi [65] depuis 1941 :

- Les classifications d'Acosta (1973), de Mitchell et Farher (1974), de Kistner (1977), de Butram (1978), mais bien sûr de Palmer qui n'a été entendu qu'en Francophonie.

- La classification de l'AFS (*American Fertility Society*), décrite en 1979, révisée en 1985, est acceptée mondialement [19]. Elle utilise un système de cotation des lésions dont l'addition permet de définir 4 stades : tableau I. Cette classification fait l'objet de critiques de la part des épidémiologistes [84] qui lui reprochent essentiellement les pièges qu'elle présente dans sa mise en œuvre, rendant sa cotation non homogène, fonction en particulier de l'expérience et de l'interprétation de chacun. Les cliniciens [65] regrettent la non prise en compte de l'âge des lésions, de l'environnement du liquide péritonéal et l'absence de cotation des lésions intra-tubaires. D'autres, au vu de leur expérience et de rapports incluant une meilleure description des formes atypiques et de la profondeur de l'infiltration, proposent [19] l'adjonction d'un stade 5 qui pourrait correspondre aux patientes porteuses de formes bilatérales extensives avec adhérences denses.

- En France, le Groupe d'Étude de l'Endométriose, après un important travail, a proposé, sous la direction de Tran [88], récemment, une nouvelle approche très intéressante sous la forme de la classification FOATI. Les objectifs de cette classification originale et scientifiquement

Tableau I.
Score de l'American Fertility Society revised (AFS révisé)
de classification de l'endométrirose pelvi-génitale.

Endométriose	< 1cm	1 à 3 cm	> 3 cm
péritonéale :			
superficielle	1	2	4
profonde	2	4	6
ovarienne droite			
superficielle	1	2	4
profonde	4	16	20
ovarienne gauche			
superficielle	1	2	4
profonde	4	16	20
Oblitération du Douglas	partielle : 4	complète : 40	
Adhérences par rapport à la circonférence	< 1/3	1/3 à 2/3	> 2/3
ovariennes droites			
transparentes	1	2	4
opaques	4	8	16
ovariennes gauches			
transparentes	1	2	4
opaques	4	8	16
tubaires droites			
transparentes	1	2	4
opaques	4	8	16
tubaires gauches			
transparentes	1	2	4
opaques	4	8	16
stade 1 (ou minime) : score de 1 à 5 ; stade 2 (ou modéré) : score de 6 à 15 stade 3 (ou moyen) : score de 16 à 40 ; stade 4 (ou sévère) : score supérieur à 40			

très élaborée sont d'autoriser une cartographie aussi précise que possible des lésions pelviennes, un codage de l'état inflammatoire, des obturations tubaires et de distinguer dans le même stade des lésions d'âge évolutif différent, pouvant relever d'un traitement différent :

- F signifie Foyers, cotés de 0 à 3 ;
- O, Ovaires, mesurés en échographie, cotés de 0 à 4 ;

- A, Adhérences, de 0 à 3 avec D pour comblement du Douglas ;
- T, Trompes, de 0 pour normal, à 3 pour obstruction bilatérale ou multifocale ;
- I, Inflammation, cotée en + ou -.

Pour chaque item, l'histologie peut être documentée autant que possible.

Cette classification est assez bien corrélée aux scores de celle de l'AFS, mais il est à craindre que sa diffusion, dans le cadre de l'impérialisme scientifique anglo-saxon, ne soit limitée qu'à un cercle restreint, et francophone, d'initiés.

Elle devrait aussi pouvoir autoriser un suivi thérapeutique et une évaluation des techniques, concernant, bien sûr, exclusivement l'endométriose pelvi-génitale.

QUELLE ENDOMÉTRIOSE ?

Il n'a été, jusqu'alors, question que de :

L'endométriose pelvi-génitale

Il s'agit donc d'une pathologie de nature mystérieuse, responsable d'une symptomatologie invalidante sur le plan physique (douleurs) et sur le plan psychique (infécondité).

Elle ne présente pas de caractère léthal. Ses formes anatomiques sont multiples.

Son diagnostic et son suivi rendent difficile l'évaluation des résultats thérapeutiques. L'exploration clinique est plus performante que la majorité des examens complémentaires, même les plus modernes : le CA 12-5 est d'une faible sensibilité (0 à 23 %) et ne peut être, à la rigueur, envisagé que dans le suivi thérapeutique [7], encore que son coût puisse apparaître un peu élevé dans cette indication (environ 180 F français par dosage, en 1995).

L'imagerie par résonance magnétique paraît être la technique d'imagerie donnant les meilleurs résultats [5] : par rapport au diagnostic visuel, sa sensibilité est estimée de 64 à 90 % et sa spécificité de 60 à 98 %. Ces résultats sont supérieurs à ceux de la tomодensitométrie RX ou de l'échographie ultrasonographique. On ne peut cependant pas encore considérer qu'il s'agisse d'un examen de première ligne.

La référence diagnostique demeure ainsi invasive, par l'inspection directe des organes génitaux en cours de cœlioscopie, voire de laparotomie.

L'endométriose pelvi-génitale est donc une pathologie de symptomatologie purement fonctionnelle, dont l'évaluation de la sévérité initiale est discutée et dont le suivi thérapeutique ne peut faire appel qu'à des techniques invasives ou à l'analyse de résultats sur des indicateurs pluri-factoriels : douleur, fécondité. Ce caractère excuse probablement la multiplicité des traitements qui seront analysés.

L'endométriose endo-utérine

ou adénomyose est considérée par la majorité des auteurs comme une pathologie à part, peut-être encore plus difficile à cerner que l'endométriose pelvi-génitale. L'exploration de la cavité utérine est cependant moins agressive que celle du pelvis et les techniques hystéroscopiques modernes autorisent diagnostic, traitement et éventuellement évaluation dans de meilleures conditions [14, 56].

L'endométriose digestive

mérite d'être individualisée du fait de la symptomatologie particulière dans 1/3 des cas et de son risque potentiel. Elle apparaît fréquente, 3^e localisation après l'ovaire et le péritoine [16].

L'endométriose urinaire

Si les localisations vésicales peuvent apparaître bénignes et anecdotiques, responsables essentiellement de douleurs et d'hématurie menstruelle, accessibles en diagnostic à la cystoscopie [35], les localisations urétériques présentent la particularité d'être une forme potentiellement létale de la maladie. Bradford [15] en rapporte 3 cas et dénombre 121 cas décrits dans la littérature avant 1989.

Les autres localisations

pourraient être considérées comme ayant pratiquement un comportement métastatique (localisations ganglionnaires en particulier). Rares, elles posent des problèmes thérapeutiques spécifiques, sortant le plus souvent de la spécialité gynécologique.

QUEL TRAITEMENT ?

Les traitements médicaux

1. À visée étiologique

Les traitements médicaux à visée étiologique visent à entraîner une atrophie de l'endomètre ectopique en espérant que, du fait de l'absence de connexions vasculaires avec l'utérus, l'atrophie puisse se prolonger à l'arrêt du traitement. De nombreuses spécialités médicamenteuses sont reconnues dans le Dictionnaire Vidal [93] comme indiquées dans le traitement de l'endométriose lors de leur autorisation de mise sur le marché (AMM). Ce sont :

a. Certains androgènes,

de plus en plus retirés du marché pharmaceutique, non retenus car plus du tout utilisés aujourd'hui du fait de leurs effets secondaires extrêmement délétères.

b. Les estroprogestatifs,

En France, le Planor[®] garde cette indication dans le libellé de son AMM. Son coût de traitement mensuel est variable, du fait de la liberté du prix, mais ne dépasse pas les 50 FF. Son efficacité est mal documentée. Cependant, récemment, Vercellini [92] a comparé, dans une étude randomisée, l'efficacité sur les algies pelviennes associées à l'endométriose, chez 56 patientes, d'un estroprogestatif faiblement dosé, opposé à un agoniste de la LH-RH. Il observe à 6 mois une réduction de la dyspareunie profonde dans les deux groupes, avec des résultats supérieurs pour l'agoniste, sur l'échelle analogique visuelle. À la fin du traitement, les symptômes réapparaissent sans différence de sévérité entre les deux groupes, la récurrence survenant, dans la plupart des cas, en 6 mois. Il conclut que les estroprogestatifs demeurent une alternative thérapeutique valable dans le traitement des algies pelviennes associées à l'endométriose.

c. Les progestatifs

sont particulièrement nombreux en France, de diverses classes hormonales : des norstéroïdes, norpregnanes et mêmes pregnanes comportent dans leur AMM l'indication « endométriose ». Ce sont, par ordre d'ancienneté :

- le Norluten[®], AMM 1961, coût de traitement mensuel de 18,90 F ;
- le Lutométriol[®], AMM 1964, coût de traitement mensuel de 32,70 F ;

- le Lutéran 5[®], AMM 1965, coût de traitement mensuel de 66,60 F ;
- le Primolutnor[®], AMM 1968, coût de traitement mensuel de 19,10 F ;
- le Colprone 5[®], AMM 1971, coût de traitement mensuel de 46,35 F ;
- le Lutonex[®], AMM 1972, coût de traitement mensuel de 30,30 F à 60,60 F ;
- l'Orgamétriil[®], AMM 1973, coût de traitement mensuel de 18,90 F à 37,80 F ;
- le Duphaston[®], AMM 1979, coût de traitement mensuel de 73,20 F.

La médroxyprogestérone (Farluta[®]) est très présente dans les études nord-américaines [in 50, 67, 80, in 98] où elle est le progestatif de référence (les mauvaises langues diront le seul...). En France, la politique commerciale du laboratoire pharmaceutique est l'attaque du marché carcinologique en second rang des spécialités anti-estrogènes.

Le Lutényl[®] ne comporte pas l'indication endométriose dans son AMM. Le laboratoire envisage d'en obtenir la modification et se livre à une promotion discrète. Son coût mensuel de traitement est de 109,50 F.

L'ensemble des produits utilisables manque complètement d'études scientifiquement recevables pour conclure à une quelconque efficacité : pas d'allocation aléatoire, pas de groupe témoin [22, 24, 26, 34, 57, 59, 69, 79, 80, 86, 96, 98]. Seul, le travail préliminaire de Dorangeon [33] concernant l'acétate de nomégestrol (Lutényl[®]) présente une méthodologie rigoureuse. La série est cependant encore bien courte pour être entièrement convaincante.

Jamin [55] précise bien qu'aucun traitement médical n'a fait la preuve d'une quelconque efficacité dans l'infertilité associée à l'endométriose. L'efficacité des progestatifs apparaît identique à celle du danazol sur les symptômes douloureux, généralement en moins de deux mois, sans que l'effet dose minima n'ait été recherché de manière claire. En ce qui concerne les scores œlioscopiques, la remarquable compilation de Lemay [60] renvoie dos à dos l'ensemble des traitements médicaux symptomatiques. Il retient des effets secondaires gênants pour l'acétate de médroxyprogestérone :

- gain pondéral dans 60 % des cas ;
- œdème dans 60 % des cas ;
- saignements dans 20 % des cas ;
- et dépression dans 20 % des cas.

Il ne faut pas pour autant omettre les effets délétères de type androgénique sur les lipides sanguins, la possible pathologie artérielle ou biliaire, effets plus ou moins marqués avec les produits.

d. Le danazol

Le danazol a été commercialisé en France sous le nom de Danatrol[®] avec l'endométriose comme indication à son AMM et un coût de traitement mensuel de 388,20 F, en moyenne.

Étant le premier médicament spécifique de l'endométriose, il a fait l'objet de nombreux travaux d'excellente qualité scientifique et est même devenu le produit de référence utilisé comme base de comparaison pour tester l'efficacité d'autres produits [2, 23, 28, 40, 41, 58, 78, 87, 97].

Hughes [53] retient 15 études dans son travail d'évaluation.

Le danazol permet d'obtenir une aménorrhée hypogonadotrope avec hypo-estrogénie. Pour certains [81], le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire serait inconstant et donc l'hypo-estrogénie moins importante. Par ailleurs, le danazol présenterait un effet immunomodulateur spécifique avec une action sur les auto-anticorps [36].

Pour Jamin [55], l'efficacité est à peu près comparable à celle des progestatifs.

Pour Subtil [84], aucune étude ne le montre comme efficace dans l'infécondité. De plus, les courbes de fécondité avec le danazol sont parallèles mais décalées de 6 mois par rapport à celles du groupe placebo, du fait de l'effet anovulatoire. Subtil conclut donc que non seulement le danazol est inefficace mais qu'il retarde la survenue d'une grossesse. Il suggère même que son utilisation comme groupe témoin dans les études comparatives constitue une faute méthodologique car, du fait de son effet néfaste sur la fécondité, il peut faire faussement croire à un effet bénéfique des traitements testés.

Ses effets secondaires sont de type androgénique assez prononcé.

En termes de confort, dans la compilation de Lemay [60], on observe :

- gain pondéral dans 85 % des cas ;
- crampes musculaires dans 52 % des cas ;
- bouffées de chaleur dans 42 % des cas ;
- troubles de l'humeur dans 38 % des cas ;
- œdèmes dans 28 % des cas ;
- acné dans 27 % des cas ;
- et hirsutisme dans 21 % des cas.

Ces petits inconvénients expliquent en grande partie le recul commercial du danazol devant les traitements plus modernes que sont :

e. Les agonistes de la LH-RH

Certains ont dans leur AMM l'indication « endométriose » [93] :

- le Décapeptyl® (triptoréline), AMM 1986, coût mensuel 1146,90 F ;
- l'Enantone® (leuproréline), AMM 1988, coût mensuel 913,40 F ;
- le Synarel® (nafaréline), AMM 1990, coût mensuel inférieur à 913,50 F, prix d'un flacon contenant 100 doses de nébulisation nasale, 2 doses par jour étant la posologie habituelle.

Trois autres produits sont utilisables, hors AMM et rencontrés dans les études étrangères [93] :

- le Lucrin[®] (leuproréline), coût mensuel théorique de 1089,60 F, probablement beaucoup plus en pratique, le conditionnement n'étant pas adapté à cette indication et induisant une surconsommation ;
- le Supréfact[®] (buséréline), coût mensuel théorique de 868,50 F mais avec les mêmes réserves que précédemment ;
- et le Zoladex[®] (goséréline), coût mensuel de 1125 F.

Les tarifs cités sont ceux donnés par le dictionnaire thérapeutique Vidal 1995 [93] et sont susceptibles d'être l'objet de modification (probablement à la baisse), en fonction de l'état du marché.

L'analyse des performances thérapeutiques de ces produits a été l'objet d'études scientifiques menées sur un mode beaucoup plus moderne et en rapport avec les exigences scientifiques. Certaines publications sont cependant encore trop descriptives et de caractère parfois commercial [6, 8, 20, 31, 42, 45, 49, 54]. Le marché des traitements de l'endométriose est important et ouvert (en l'absence de traitement étiologique) et explique l'importance des partenariats commerciaux.

De nombreux travaux se sont attachés à comparer l'efficacité d'un agoniste au produit considéré comme référence, le danazol, avec les réserves qui ont été émises plus haut [2, 23, 28, 40, 41, 52, 58, 72, 78, 87, 97]. Un article compare agoniste et estroprogestatif faiblement dosé [92], avec les résultats qui ont été décrits.

Les articles de réflexion générale [25, 37, 43, 98], rejoignent le plus souvent les attendus de Leroy [61], de Lemay [60] ou de Hughes [53] : absence d'amélioration de la fécondité, amélioration des signes fonctionnels et des scores laparoscopiques de manière similaire au danazol.

En ce qui concerne la tolérance, Lemay [60] note :

- des bouffées de chaleur dans 70 à 98 % des cas ;
- de la sécheresse vaginale dans 18 à 71 % des cas ;
- une baisse de la libido dans 10 à 66 % des cas ;
- et des céphalées dans 9 à 65 % des cas.

Ces effets secondaires peuvent apparaître comme mineurs eu égard à ceux précédemment décrits, d'autant que les effets sur la coagulation sanguine paraissent être peu importants [62].

Par contre, certains se sont émus du risque réel de déminéralisation osseuse chez des femmes jeunes lors de traitements prolongés [44, 74, 82, 91]. Par analogie avec les traitements combinés substitutifs de ménopause n'entraînant pas de croissance endométriale [67, 83], la possibilité d'une substitution hormonale « basique », du type traitement de ménopause, a été envisagée. Ainsi est née « l'*add back therapy* » [21, 46]. En dehors de l'éventualité des céphalées, pratiquement tous les effets secondaires désagréables cités par Lemay disparaissent, de même que le risque de déminéralisation osseuse. Au prix cependant d'un alourdissement du traitement en complexité

et en coût alors qu'à efficacité égale, les agonistes présentent un coût déjà 60 fois plus élevé que le moins cher des progestatifs [12]. Reste à faire le calcul des coûts induits par les éventuels effets secondaires...

Les agonistes ont été également largement décrits en association ou en préparation à la chirurgie. Le cumul des coûts est là aussi à considérer. En effet, si Donnez [30, 32] apparaît être assez enthousiaste, Parazzini [75] a testé la nafaréline contre placebo dans les suites d'un traitement chirurgical conventionnel premier d'endométries de stades 3 et 4 de l'AFS : à douze mois, l'auto-évaluation de la douleur sur une échelle analogique par les patientes était la même dans les deux groupes. En ce qui concerne la fécondité, le taux de grossesses spontanées a été de 18 % dans le groupe nafaréline, contre 19 % dans le groupe placebo (différence non significative).

2. À visée palliative

Les traitements à visée palliative ne s'attaquent pas à la prolifération endométriale ectopique mais à ses conséquences les plus visibles :

a. Les traitements de la douleur

Ces traitements antalgiques peuvent être efficaces sur les dysménorrhées, surtout lorsqu'ils sont utilisés à titre préventif. En l'absence de contre-indication digestive ou allergologique, ce sont le plus souvent des anti-inflammatoires non stéroïdiens, pour leur activité anti-prostaglandine entre autres. En France, la majorité des spécialités ont été développées autour de l'ibuprofène.

Il n'y a pas de traitement spécifique des dyspareunies lorsqu'elles existent. La relaxation, voire la psychothérapie ont même pu être conseillées.

b. Les traitements de l'infécondité

Pendant très longtemps l'endométrieose a été considérée comme une mauvaise indication de fécondation in vitro, donnant des résultats de grossesses par cycle inférieurs à d'autres indications comme les obturations tubaires. Cette période s'est étendue globalement de 1985 à 1990.

Depuis 1990, le nombre d'ovocytes recueillis par cycle de stimulation et le taux de grossesses sont identiques aux indications pour stérilité tubaire pure. Le taux cumulatif de grossesses après 4 tentatives est de 53,9 % dans la statistique FIVNAT 90 citée par Joëlle Belaisch-Allart [10].

Pour cette dernière, l'amélioration des résultats serait liée à l'apport de l'échographie par voie vaginale pour les prélèvements et peut-être au traitement préalable par les agonistes de la LH-RH.

Ce sentiment est conforté par d'autres auteurs.

Curtis [24] a comparé trois groupes de patientes : stérilité tubaire pure, endométries de stade 1 et 2 et endométries de stades 3 et 4. Le traitement préalable par agonistes de la LH-RH dans cette série permet

d'avoir les mêmes résultats chez les patientes endométriosiques qu'en cas de stérilité tubaire pure.

Marcus [68] rapporte l'utilisation des agonistes avec 2 à 7 mois de blocage avant FIV chez des patientes atteintes d'endométriose de stades 3 et 4 AFS. Il observe une augmentation des grossesses par transfert d'embryon jusqu'à 43 %, contre 12,7 % dans le groupe témoin.

Le traitement palliatif par fécondation médicalement assistée paraît être dans ces conditions, une alternative très honorable dans la prise en charge des infécondités associées à l'endométriose.

TRAITEMENTS CHIRURGICAUX

1. Traitements à visée curative

a. La chirurgie conventionnelle

La chirurgie conventionnelle est décrite de longue date dans la prise en charge de l'endométriose.

Pour Magos [66], la chirurgie radicale est essentiellement indiquée dans la douleur, après échec des traitements conservateurs. Pour lui, le facteur le plus important de succès est l'ovariectomie bilatérale associée à l'hystérectomie.

Il semble que pour les formes minimales et modérées, la chirurgie conventionnelle ait des résultats inférieurs à ceux des traitements médicaux, voire à l'abstention [65]. Pour les formes plus sévères, la discussion se situe au niveau des indications respectives de la laparotomie et de la cœliochirurgie, pour les formes d'endométriose pelvi-péritonéale, bien entendu, encore que les exploits endoscopiques des chirurgiens digestifs soient de plus en plus étonnants. Leroy [61] reconnaît, par exemple, avec sagesse que « la laparotomie peut être indiquée si les dangers opératoires paraissent être importants ou s'il existe une oblitération tubaire proximale ».

b. Les traitements endoscopiques

- la cœliochirurgie

La cœliochirurgie devrait à présent, passée la dizaine d'années, entrer dans son ère de majorité.

Pour Candiani [17], la cœlioscopie a des résultats supérieurs à ceux de la laparotomie en cas de problème d'adhérences. Le même auteur [18] conclut, à l'issue d'une revue de la littérature, que le traitement endoscopique

conservateur est le seul à proposer et que les indications de laparotomie devraient être réservées à des circonstances exceptionnelles.

Dans une autre revue, sans doute d'une autre littérature, mais en 1994, Adamson [3] écrit que dans les formes minimales et modérées, laparoscopie et laparotomie donnent les mêmes résultats en termes d'espérance de grossesse (espérance cumulée autour de 70 %), espérance significativement supérieure ($p < 3 \%$) à celle autorisée par les traitements médicaux. Le même auteur rencontre des taux de grossesses supérieurs en laparotomie (62 %) qu'en laparoscopie (44 %) dans les formes moyennes et sévères, avec une réserve, pour une « tendance moins nette » en cas d'endométrioses et obturations complètes du Douglas.

Gant [47], en 1992, écrit qu'il n'y a aucune étude convaincante et qu'il n'y a aucune évidence dans la supériorité de la laparoscopie sur la laparotomie pour corriger l'infertilité. Les techniques cœlioscopiques ont, de plus, cédé aux tentations commerciales, largement reprises par les grands médias. Que dire de la mode incontournable des lasers CO₂ dans le traitement endoscopique de l'endométriose? Comme Sutton [85], que l'avantage principal des différents lasers est d'amener le chirurgien de la fécondité à pratiquer une chirurgie par une approche peu invasive comme la laparoscopie plutôt que la laparotomie? Un peu cher pour une motivation à plus de 10 000 F le watt! Mergui [70] reconnaît qu'il n'existe, en cœliochirurgie, aucune étude prospective comparative permettant de montrer une supériorité du laser sur la coagulation bipolaire. Sur le plan de l'expérimentation animale pure et dure [13], électrocoagulation monopolaire et lasers CO₂ et Yag ont été renvoyés dos à dos. Sur le plan économique, il faut amortir une instrumentation de base d'au moins 350 000 F, avec un tube ayant au mieux une espérance de vie de 1000 heures (4000 interventions?), sans compter les échanges plutôt fréquents des guides d'ondes. Il paraît préférable d'avoir un recrutement très important de patientes endométriosiques pouvant justifier de ce type de traitement. On peut se demander comment les Tutelles, si vigilantes habituellement, n'ont pas envisagé de concentrer les indications spécifiques (s'il en existe), dans quelques centres en France?

Les cœliochirurgiens paraissent parfois se comporter comme des intégristes et refuser toute forme scientifique d'évaluation. Il ne faut alors peut-être pas être trop surpris des conclusions de l'Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale quant à l'intérêt de la cœliochirurgie dans l'endométriose [4]: « La question posée est plus celle de l'indication à opérer que celle de la technique opératoire. La cœliochirurgie apparaît comme une alternative acceptable de la laparotomie avec des résultats comparables au vu des études rétrospectives. Ces études, non randomisées, montrent que les taux cumulatifs de grossesses obtenues par cœlioscopie sont supérieurs à ceux

obtenus par laparotomie. Néanmoins ces résultats doivent être confirmés par d'autres travaux [...] Nous ne pouvons pas conclure dans le domaine de la sécurité (complications) et de la qualité de vie...»

De plus, en termes de Santé publique, puisque l'endométriose est aussi fréquente, comment extrapoler les résultats des meilleures équipes mondiales au gynécologue « tout venant » ?

En termes de coût, le travail de Luciano [64] est assez convaincant, bien que portant sur une série de patientes plutôt modeste et managées de manière très spécialisée : il a comparé 60 femmes traitées par laser sous cœlioscopie à 60 patientes traitées par microchirurgie par laparotomie dans des stades d'endométriose 3 et 4. Les résultats cumulés sont les suivants : dans le groupe cœlioscopie, le coût des soins médicaux a été évalué à 223 260 \$ (soit environ 18 600 F par patiente), le nombre de jours d'hospitalisation de 72 jours (1,2 jours par patientes) et l'incapacité professionnelle totale de 272 jours (soit 3,6 par patiente). Dans le groupe laparotomie, les soins médicaux ont été chiffrés à 424 500 \$ (soit environ 35 375 F par patiente) avec une hospitalisation moyenne de 4,3 jours et une incapacité moyenne professionnelle de 21,4 jours.

Peut-on extrapoler ces résultats à une population où le « j'y ai droit » règne en maître ? Les communications des cœliochirurgiens français font état d'une réduction drastique des arrêts de travail postopératoires. Les prolongations par les médecins traitants ne sont évaluées (et évaluables) nulle part.

Tout reste donc à faire en France en évaluation de l'intérêt de la cœliochirurgie dans le traitement de l'endométriose, pour convaincre les instances nationales. Pour cela, il faudrait juste que les plus Grands acceptent de coopérer avec les plus petits... Contrairement à l'endométriose, il semble que ce soit une maladie française... l'absence de travaux coopératifs.

2. Chirurgie palliative

La fécondation in vitro

peut être considérée comme une technique chirurgicale palliative de l'infécondité associée à l'endométriose puisqu'il s'agit d'une technique médico-chirurgicale. Elle a été décrite avec les traitements médicaux.

Les interventions anti-douleur

La neurectomie présacrée, la section des ligaments utérosacrés ont été remises à la mode par leur possible réalisation en cœlioscopie opératoire. Il ne semble pas exister de documentation scientifiquement recevable quant à leur efficacité [63], ni quant à l'innocuité, en particulier de l'intervention de Cotte, sur la qualité de la vie sexuelle ultérieure.

Les interventions de dérivation

provisoires le plus souvent, peuvent s'avérer nécessaires dans certaines localisations extra-génitales, digestives ou urinaires.

QUEL TRAITEMENT POUR QUELLE ENDOMÉTRIOSE ?

1. L'endométrieose pelvi-génitale

a. Les formes bénignes

classées en stades 1 et 2 de la classification de l'AFS.

La chirurgie conventionnelle paraît avoir des résultats inférieurs au traitement médical, voire à l'absence de traitement [65]. Cependant, le diagnostic est le plus souvent réalisé par une cœlioscopie. Il est aisé de traiter alors dans le même temps opératoire par simple adhésiolyse et électrocoagulation ou vaporisation des implants. La seule réserve est la possible difficulté d'individualisation des formes frustes ou atypiques. En cas de désir de grossesse, le traitement médical ne paraît pas être justifié. En l'absence de désir de grossesse la prescription d'un estroprogestatif moderne faiblement dosée peut être une bonne solution.

b. Les formes évoluées

de stade 3 et 4 de l'AFS, posent des problèmes thérapeutiques beaucoup plus délicats. L'endoscopie opératoire est certainement le meilleur traitement en termes de coût et d'efficacité, lorsqu'elle est techniquement possible et réalisée par un opérateur entraîné et... patient.

Le type de geste dépend du désir ultérieur de grossesse, en gardant en mémoire que la chirurgie radicale, mutilante, demeure celle qui offre les meilleurs résultats à long terme.

Pour certains [30, 32], l'encadrement du geste chirurgical par un traitement par agoniste de la LH-RH facilite le geste opératoire et améliore les résultats. Il a été vu dans le cadre des traitements médicaux que cette notion demeure discutée : efficacité non démontrée en postopératoire, manque d'évaluation rigoureuse en préopératoire, avec en particulier absence d'effet sur les adhérences qui sont la première cause de stérilité.

c. Cas particuliers

Deux cas particuliers de l'endométrieose pelvi-génitale peuvent être identifiés :

- L'endométrieose du septum recto-vaginal :

Responsable de troubles majeurs de la vie sexuelle, voire de troubles défécatoires. Chirurgie difficile, parfois dangereuse, pour une symptomatologie purement « fonctionnelle ». Gaubert [48] décrit l'intérêt de l'association de la voie coelioscopique à la voie vaginale sur une série rétrospective de... 41 observations en 12 ans. Vu la fréquence enregistrée dans l'un des très grands centres français, il est légitime de s'interroger s'il ne serait pas opportun de regrouper ces pathologies rares dans quelques services hautement spécialisés et performants.

– Les endométriomes ovariens

Sont l'objet d'une polémique d'autant plus importante que leur présence peut gêner le traitement palliatif de l'infécondité, très fréquemment associée, par procréation médicalement assistée.

Pour Donnez [29], la ponction est inefficace. Mintz [71] rapporte 65 % d'absence de récurrence après ponction et Aboulghar [1], 70 % d'absence de récurrence. Dans la série rétrospective de Benifla [11], la prise en charge est diversifiée avec plus de la moitié de kystectomies intra ou transpéritonéales mais presque 20 % de drainages-biopsies. La kystectomie intrapéritonéale sous coelioscopie n'est pas toujours très aisée si elle veut être complète car le plan de clivage n'est pas homogène tout autour du kyste. Lopès [63] souligne bien aussi que la kystectomie transpéritonéale nécessite que le kyste soit entièrement mobilisable, ce qui n'est pas toujours le cas.

Enfin, il semble pour Belaïsch-Allart [10] que la ponction soit souvent suffisante pour assurer le bon déroulement de la procréation médicalement assistée.

2. L'adénomyose

L'adénomyose représente un cas également particulier en offrant les métrorragies comme symptôme invalidant en plus des douleurs. Les traitements hystéroscopiques [14], éventuellement aidés d'une dessiccation par laser Yag [56], comportent un certain nombre d'échecs ou de récurrences (pas loin de 30 % [in 56]). L'hystérectomie, éventuellement conservatrice, demeure la voie de la guérison, d'autant que l'adénomyose apparaît moins volontiers chez la femme jeune.

3. Les localisations extra-génitales

Pour les localisations digestives et urinaires les auteurs reconnaissent l'échec des traitements médicaux [15, 16, 35]. La chirurgie de résection, voire l'endo-chirurgie pour les formes vésicales [35] sont obligatoires. Pour

les localisations urétérales, Bradford [15] insiste sur la nécessité d'une chirurgie exhaustive d'emblée, une première intervention incomplète laissant des difficultés ultérieures majeures.

CONCLUSION

Malgré tous les progrès récents, l'endométriose demeure une affection récidivante : plus de 45 % à 5 ans pour Evers [38]. Les choix des traitements médicaux sont difficiles [25] et décevants.

Pour Belaisch [9] : « c'est par un diagnostic précis d'extension et un traitement non frileux, c'est-à-dire chirurgicalement adapté quand il le faut et étayé par une thérapeutique médicamenteuse appropriée que l'on obtient les meilleurs résultats »...

RÉSUMÉ

L'endométriose demeure en 1995 une pathologie emplie de contrariétés pour le gynécologue et encore plus pour ses patientes :

- *physiopathologie mystérieuse ;*
- *classifications discutées, multiplicité des formes anatomiques et des localisations ;*
- *diagnostic reposant presque exclusivement sur des techniques invasives ;*
- *association fréquente à la stérilité ;*
- *traitements en modernisation et mouvance constante, assurant pour certains 45 % de récidives à 5 ans pour les techniques conservatrices.*

Les traitements à visée curative comportent des traitements médicaux, destinés à induire une atrophie de l'endomètre :

- *les estroprogestatifs ont été remis à l'ordre du jour récemment ;*
- *les progestatifs utilisables en France sont nombreux ;*
- *le danazol, qui a été longtemps le traitement médical de référence, paraît présenter de plus des effets intéressants d'ordre immunologique mais est largement supplanté par :*
- *les agonistes de la LH-RH.*

Aucun de ces traitements n'a cependant fait la preuve d'une quelconque efficacité vis-à-vis de la stérilité.

Les traitements chirurgicaux curatifs sont essentiellement castrateurs. Les possibilités de traitement conservateur ont très largement bénéficié de l'apport

des techniques cœliochirurgicales, bien que ces dernières manquent encore aujourd'hui d'études d'évaluation rigoureuses, faisant parfois douter de la réalité de leur bénéfice économique. Le traitement des endométriomes ovariens et la place de la simple ponction demeurent discutés.

Les traitements palliatifs s'adressent au traitement de la douleur par des moyens médicaux, voire cœliochirurgicaux. Le traitement de la stérilité associée à l'endométriose a beaucoup bénéficié des progrès des techniques de procréation médicalement assistée, permettant d'espérer les mêmes résultats en termes de grossesse qu'en cas de stérilité tubaire pure.

La multiplicité des formes cliniques et anatomiques de l'endométriose rend illusoire tout guide thérapeutique strict : les différents moyens utilisables sont à privilégier en fonction de chaque cas puisque aucun n'a apporté la preuve de sa réelle supériorité.

Bibliographie

1. Aboulghar M., Mansour R., Serour G., Rizk B. Ultrasonic transvaginal aspiration of endometriosis cysts : an optional line of treatment in selected case of endometriosis. Hum. Reprod., 1991, 6, 1408-1410.
2. Adamson G.D., Kwei L., Edgren R.A. Pain of endometriosis : effects of nafarelin and danazol therapy. International J. of Fertil. & Menopausal Studies, 1994, 39, 215-217.
3. Adamson G.D., Pasta D.J. Surgical treatment of endometriosis associated infertility : meta analysis compared with survival analysis. Am. J. Obstet. Gynecol., 1994, 171, 1488-1504.
4. ANDEM. Évaluation des méthodes cœlioscopiques en chirurgie digestive et gynécologique et évaluation. économique de la diffusion de la cœlioscopie en France. ANDEM Éditeur, Paris, 1994, 31 p.
5. Antoine J.M., Chopier J., Mouheli C., Bigot J.M., Salat-Baroux J. Imagerie par résonance magnétique nucléaire et endométriose pelvienne. Contracept. Fertil. Sex., 1994, 22, 805-807.
6. Audebert A.J.M. Endométriose et analogues de la GnRH : données pratiques actuelles à propos de l'utilisation de l'acétate de naféraline. Contracept. Fertil. Sex. 1992, 20, 1039-1047.
7. Audebert A.J.M. Endométriose : qu'attendre du dosage du CA 12-5. Contracept. Fertil. Sex. 1994, 22, 808-813.
8. Audebert A.J.M., Canis M., Gillet J.Y., Nisolle M., Querleu D. Dans l'endométriose après chirurgie ou cœliochirurgie, prescrivez-vous des analogues de la LHRH pour éviter les adhérences et les récidives ? Gyn-Obs 1993 Mai.
9. Belaïsch J. Réflexions sur les endométrioses résistantes. Contracept. Fertil. Sex. 1994, 22, 791-795.
10. Belaïsch-Allart J., Cohen J. Endométriose et FIV: le point en 1994. Contracept. Fertil. Sex. 1994, 22, 858-860.
11. Benifla J.L., Benkazine Y., Guglielmina J.N., Darai E., Pennehouat G., Deval B., Walker-Combrouze F., Crequat J., Madelenat P. Endométriomes ovariens.

- Étude rétrospective de 155 cas pris en charge par cœlioscopie du 1er janvier 1986 au 31 décembre 1992. *Contracept. Fertil. Sex.*, 1994, 22, 854.
12. Berthet J., Chechia A., Racinet C. Rapport coût/efficacité des différents traitements médicaux de l'endométriose. *Contracept. Fertil. Sex.*, 1994, 22, 864-866.
 13. Berthet J., Pasquier D., Racinet C. Evaluation des traitements biophysiques de l'endométriose sur un modèle expérimental animal. *Références en Gynécologie-Obstétrique*, 1993, 1, 32-38.
 14. Boubli L., Blanc B. Adénomyose : hystérocopie opératoire, hormonosubstitution de la ménopause. *Contracept. Fertil. Sex.*, 1994, 22, 847.
 15. Bradford J.A., Ireland E.W., Giles W.B. Ureteric endometriosis : 3 cases report and a review of the literature. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.*, 1989, 29, 421-424.
 16. Calmelet P., Von Théobald P., Barjot P., Herlicoviez M., Lévy G. L'endométriose digestive : à propos d'un cas et revue de la littérature. *Références en Gynécologie-Obstétrique*, 1994, 2 149-151..
 17. Candiani G.B., Fedele L., Vercellini P. Laparotomy versus laparoscopy in the surgical treatment of endometriosis : the end of an era? *Acta Eur. Fertil.*, 1989, 20, 163-166.
 18. Candiani G.B., Vercellini P., Fedele L., Bianchi S., Vendola N., Candiani M. Conservative surgical treatment for severe endometriosis in infertile women : are we making progress? *Obstet. Gynecol. Surv.*, 1991, 46, 490-498.
 19. Canis M., Bouquet De La Jolinière J., Wattiez A., Pouly J.L., Mage G., Manhes H., Bruhat M.A. Classification of endometriosis. *Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol.*, 1993, 7, 759-774.
 20. Cirkel U., Schweppe K.W., Ochs H., Hanker J.P., Sneider H.P.G. LHRH agonist (Buserelin) : treatment of endometriosis. Clinical laparoscopic, endocrine and metabolic evaluation. *Arch. Gynecol. Obstet.* 1989, 246, 139-51.
 21. Cohen J. Association hormonothérapie substitutive et analogues de la Gn-RH : « add back therapy ». *Contracept. Fertil. Sex.*, 1994, 22, 851-853.
 22. Cornillie F.J., Puttemens P., Brosens I.A. Histologic and ultrastructure of human endometriotic tissues treated with dydrogestone. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 1987, 26, 39-55.
 23. Crosignani G. Étude comparative Enantone LP 3,75 mg versus Danazol dans le traitement de l'endométriose. Takeda diffusion, traduction et résumé d'article in *Clinical Therapeutics* 1992, 14 sup.
 24. Curtis P., Jackson A., Bernard A., Shaw R.W. Pretreatment with gonadotrophin releasing hormone analogue prior to in vitro fertilisation for patients with endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 1993, 52, 211-216.
 25. Dawood M.Y. Consideration in selecting appropriate medical therapy for endometriosis. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 1993, 40 sup., S29-42.
 26. Dellenbach P., Millas N., Muller P. Tolérance clinique et biologique des traitements au long cours de l'endométriose par l'acétate d'éthynodiol. *Rev. franç. Gynéc.* 1971, 66, 353-356.
 27. Dlugi A.M., Miller J.D., Knittler J. Lupron Study Group. Lupron depot in the treatment of endometriosis : a randomised placebo controlled, double blind study. *Fertil. Steril.* 1990, 54, 419-427.
 28. Dmowski W.P., Radwanska E., Binor Z., Tummon I., Pepping P. Ovarian suppression induced with Buserelin or danazol in the management of endometriosis : a randomised comparative study. *Fertil. Steril.* 1989, 51, 395-400.
 29. Donnez J., Nisolle M., Gillerot S., Anaf V., Clerckx-Braun F. Casanas-Roux F. Ovarian endometrial cysts. The role of gonadotropin releasing hormone agonist and/or drainage. *Fertil. Steril.* 1994, 62, 63-66.
 30. Donnez J., Nisolle M., Grandjean P., Gillerot S., Clerckx F. La place des agonistes de la GnRH dans le traitement par voies endoscopiques de l'endométriose et des fibromes. *Contracept. Fertil. Sex.*, 1993, 21, 59-62.
 31. Donnez J., Nisolle M., Clerckx F., Sandow J., Casanas-Roux F. Administration of nasal Buserelin as compared with subcutaneous buserelin implant for endometriosis. *Fertil. Steril.* 1989, 52, 27-30.

32. Donnez J., Lemaire Rubbers M., Karaman Y., Nisolle M., Casanas F. Combined (hormonal and microsurgical) therapy in infertile women with endometriosis. *Fertil. Steril.* 1987, 48, 239-242.
33. Dorangeon P., Buvat Herbaut M., Thomas JI. Traitement de l'endométriose par l'acétate de nomégestrol. Résultats de deux essais préliminaires. *Gynécologie* 1993, 1,139-143.
34. Drapier E., Bremond A., Rochet Y. Le traitement actuel de l'endométriose. *La Revue du Praticien* 1982, 27, 2971-2973.
35. Dubuisson J.B., Chapron C., Aubriot F.X., Osman M., Morice P., Biset J.F., Zerbib M., Debre B. Cystectomie partielle per-coelioscopique pour endométriose vésicale. *Contracept. Fertil. Sex.* 1994, 22, 845-846.
36. El Roey A., Dmowski Wp., Gleicher M., Radwanska E., Harlow L., Binor Z., Tummon I., Rawlsin R.G. Diminution par le Danazol mais non par les agonistes de la LHRH des auto-anticorps dans l'endométriose. *Fertil. Steril.* 1988, 50, 6.
37. Erny R., Gallart M. Endométriose et analogues de la LHRH : résultats d'un suivi à long terme. *Gyn. Obs.*, septembre 1993.
38. Evers J.L., Dunselman G.A., Land S.A., Bouckaert P.X. Is there a solution for recurrent endometriosis ? *Br. J. Clin. Pract. Symp.*, 1991, 72 sup., 45-50.
39. Faguer C., Fai R., Maghioracos P. Endométriose et stérilité. *Contracept. Fertil. Steril.*, 1983, 11, 1029-1034.
40. Fedele L., Bianchi S., Arcaini L., Vercellini P., Candiani G. Buserelin versus Danazol in the treatment of endometriosis associated infertility. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989, 161, 871-876.
41. Fedele L., Marchini M., Bianchi S., Baglioni A., Zanotti F. Vaginal patterns during danazol and buserelin acetate therapy for endometriosis : structural and ultrastructural study. *Fertil. Steril.* 1993, 59,1191-1195.
42. Fedele L., Bianchi S., Bociolone 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.* 1993, 59,516-521.
43. Filicori M., Flamigni C., Cognigni G., Dellai P., Arnone R., Falbo A., Capelli M. Comparison of the suppressive capacity of different depot gonadotropin-releasing hormone analogs in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993, 77, 130-133.
44. Fogelman I. Gonadotropin-releasing hormone agonist and the skeleton. *Fertil. Steril.* 1992, 57, 715-724.
45. Franssen Am., Kauer Fm., Chadha Dr., Zijlstra J.A., Rolland R. Endometriosis : treatment with gonadotropin-releasing hormone agonist buserelin. *Fertil. Steril.*, 1989, 51, 401-408.
46. Friedman A.J., Hornstein M.D. Gonadotropin releasing hormone agonist plus estrogen-progestin « add back » therapy for endometriosis related pelvic pain. *Fertil. Steril.*, 1993, 60, 236-241.
47. Gant N.F. Infertility and endometriosis : comparison of pregnancy outcomes with laparotomy versus. laparoscopic techniques. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1992, 166, 1072-1081.
48. Gaubert P., Querleu D. Endométriose du septum recto-vaginal : place du traitement chirurgical. *Contracept. Fertil. Sex.*, 1994, 22, 843-844.
49. Gerhard I. Traitement de l'endométriose par Enantone LP 3,75 mg. *Clinical Therapeutics*, 1992, 14 sup.A.
50. Gleicher N. Endometriosis : a new approach is needed. *Hum. Reprod.*, 1992, 7, 821-824.
51. Gleicher N., El Roriy A., Confino E., Friberg J. Is endometriosis an autoimmune disease ? *Obstet. Gynecol.* 1987, 70, 115-121.
52. Henzl M.R., Corson S.L., Moghissi K., Buttram V., Berqvist C., Jacobson J. Administration of nasal nafarelin as compared with oral danazol for endometriosis. *New England journal of Medicine* 1988, 318, 485-489.
53. Hughes E., Fedorkow D., Collins J. A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility. *Fertil. Steril.* 1993, 59, 963-969.
54. Jacobson J., Harris S.R., Bullingham R.E. Low dose intranasal nafarelin for the treatment of endometriosis. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1994, 73, 144-150.

55. Jamin C. Progestatifs et endométriose. *Contracept. Fertil. Sex.*, 1994, 22, 861-863.
56. Jourdain O., Sfaxi I., Roux D., Cambon D., Dallay D. Existe-t-il un traitement conservateur de l'adénomyose ? Intérêt du laser Nd YAG et des analogues de la LHRH. *Références en Gynécologie Obstétrique*, 1995, 3, 62-65.
57. Kaur K., Arora M. Effect of lynestrenol on abnormal uterine bleeding. *Antiseptic*, 1981, 78, 629-633.
58. Kennedy S.H., Williams I.A., Brodribb J., Barlow D.H., Shaw R.W. A comparison of nafarelin acetate and danazol in treatment of endometriosis. *Fertil. Steril.*, 1990, 53, 998-1003.
59. Kourides I.A., Kistner R.W. Three new synthetic progestins in the treatment of endometriosis. *Obstet. Gynecol.*, 1963, 31, 821-827.
60. Lemay A. La place de la suppression ovarienne dans le traitement de l'endométriose. *Références en Gynécologie Obstétrique* 1993, 1, 243-250.
- 61) Leroy J.L., Tran D.K. Traitement de l'endométriose externe. Editions Techniques, *Encycl. Med. Chir. (Paris France)*, Gynécologie, 150-A-15, 1995, 5p.
62. Lindoff C., Petersson F., Samsioe G., Astedt B. Treatment with a GnRH analogue : effects on hemostatic risk factor for thrombo-embolic disease. *International Journal of Fertility et Menopausal Studies*, 1994, 39, 133-139.
63. Lopes P., Mensier A., Laurent F.X., Besse O. Douleurs pelviennes et endométriose. *Rev. Fr. Gynécol. Obstet.*, 1995, 90, 77-83.
64. Luciano A.A., Lowney J., Jacobs S.L. Endoscopic treatment of endometriosis associated infertility. Therapeutic, economic and social benefits. *J. Reprod. Med.*, 1992, 37, 573-576.
65. Madelenat P., Bouzaghar A., Deval B. Faut-il traiter l'endométriose modérée ? Le point de vue du clinicien. *Contracept. Fertil. Sex.*, 1992, 20, 229-237.
66. Magos A. Endometriosis : radical surgery. *Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol.*, 1993, 7, 849-864.
67. Magos Al., Brincat M., Studd J.W.W.W., Wardle P., Schlessinger P., O'Dowd T. Amenorrhea and endometrial atrophy with continuous oral estrogen and progestogen therapy in post menopausal women. *Obstet. Gynecol.*, 1985, 65, 496-499.
68. Marcus S.F., Edwards R.G. High rates of pregnancy after long term down regulation of women with severe endometriosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1994, 172, 812-817.
69. Martin A.J. Progestins : a review of safety and tolerance in long term administration. *Modern Medicine* 1986, 31 sup., 1-7.
70. Mergui J.L. Us et abus des lasers en Gynécologie. *Gyn. Obs.*, 1995, 326, 16-17.
71. Mintz M. Kystes endometrioses et ponction échoguidées. *Contracept. Fertil. Sex.*, 1994, 22, 857.
72. Nafarelin European Endometriosis Trial Group. Nafarelin for endometriosis : a large scale, danazol controlled trial of efficacy and safety, with 1-year follow-up. *Fertil. Steril.* 1992, 57, 514-522.
73. Peperell R.J., Brown J.B., Evans J.H. Management of female infertility. *The Medical Journal of Australia* 1977, 2, 774-780.
74. Orwoll E.S., Yuzpe A.A., Burry K.A., Heinrichs L., Buttram V.C. Jr, Hornstein M.D. Nafarelin therapy in endometriosis : long term effects on bone mineral density. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1994, 171, 1221-1225.
75. Parazzini F., Fedele L., Busacca M., Falsetti L., Pellegrini S., Venturi Pl., Stella M. Post surgical treatment of advanced endometriosis : results of a randomized clinical trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1994, 171, 1205-1207.
76. Racinet C., Chechia A. Quoi de neuf dans l'épidémiologie de l'endométriose ? *Contracept. Fertil. Sex.*, 1994, 22, 791-795.
77. Richard C., Gilbert C.R. Endometriosis. Reevaluation especially in reference to management. *Abdominal Surg.* 1969, 2, 33-37.
78. Rock J.A., Truglia J.A., Caplan R.J. Zoladex Endometriosis Group Study. Zoladex (Goserelin acetate implant) in the treatment of endometriosis : a randomized comparison with danazol. *Obstet. Gynecol.* 1993, 82, 198-205.
79. Ruf H., Blanc B., Emran J. Endométrioses. *La Gazette des Hôpitaux* 1972, 144, 302-304.

80. Ruf H. Traitement de l'endométriose génitale par un progestatif de synthèse. *La Médecine praticienne* 1978, sup. n° 3-4.
81. Sakata M., Ohtsuka S., Kurachi H., Miyake A., Terakawa N., Tanizawa O. The hypothalamic-pituitary-ovarian axis in patients with endometriosis is suppressed by leucoprolide acetate but not by danazol. *Fertil. Steril.*, 1994, 61, 432-437.
82. Shaw R.W. A risk-benefits assessment of drugs used in the treatment of endometriosis. *Drug-Saf.*, 1994, 11, 104-113.
83. Staland B. Continuous treatment with natural estrogens and progestogens. A method to avoid endometrial stimulation. *Maturitas* 1981, 3, 145-156.
84. Subtil D. Faut-il traiter l'endométriose modérée? Le point de vue de l'épidémiologiste. *Contracept. Fertil. Sex.*, 1992, 20, 238-247.
85. Sutton C. Laser in infertility. *Hum. Reprod.*, 1993, 8, 133-146.
86. Tillement J.P., Alpengres E., Lhostes F. Dydrogesterone (progestatif dérivé du pregnane). *La Revue de Médecine* 1980, 21, 263-265.
87. Trabandt H., Widdra W., De Looze S. Efficacy and safety of intranasal busirelin acetate in the treatment of endometriosis : a review. of six clinical trials and comparison with danazol. In *Current concepts in endometriosis, Progress in Clinical and Biological research*. A.R. Liss édité. Houston 1990, 357-382.
88. Tran D.K. Classification de l'endométriose externe par la méthode FOATI. *Contracept. Fertil. Sex.*, 1994, 22, 817-823.
89. Trevoux R. Cytokines et endométriose. *Contracept. Fertil. Sex.*, 1994, 22, 814-816.
90. Truc J.B. L'adénomyose ou endométriose utérine. *La Revue du Praticien* 1991, 5, 2596-2604.
91. Vemura T., Mohri J., Osada H., Suzuki N., Katagiri N., Minaguchi H. Effect of gonadotrophin releasing hormone agonist versus a low dose oral contraceptive on the bone mineral density of patients with endometriosis. *Fertil. Steril.*, 1994, 62, 246-250.
92. Vercellini P., Trepidi L., Colombo A., Vendola N., Marchini M., Crosignani P.G. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil. Steril.*, 1993, 60, 75-79.
93. Vidal. *Dictionnaire Thérapeutique, Édition* 1995.
94. Vinatier D, Leroy J.L., Janin A. Les formes non classiques de l'endométriose : correspondance histologique, immunologique et évolutivité. *Contracept. Fertil. Sex.*, 1994, 22, 826-832.
95. Walh P., Garnier R., Quereux C. Causes d'échec des traitements conservateurs des ménométrorragies fonctionnelles sur hyperplasie de l'endomètre. *Gynécologie* 1985, 36, 113-116.
96. Walker S.M. The treatment of endometriosis with dydrogesterone. *Br. J. Clin. Pract.* 1983, supp 24.
97. Wheeler J.M., Knittle J.D., Miller J.D. Depot leuprolide versus Danazol in treatment of women with symptomatic endometriosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992, 167, 1367-1371.
98. Zorn J.R. Traitement médical de l'endométriose. *La Revue du Praticien* 1990, 40, 1097-1099.