

THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Les Inhibiteurs de l'Aromatase

Un traitement prometteur dans la prise en charge de l'endométriose ?

SOMVILLE, Natacha

Award date:
2023

Awarding institution:
Universite de Namur

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

Les Inhibiteurs de l'Aromatase : Un traitement prometteur dans la prise en charge de l'endométriose ?

Mémoire réalisé par

Natacha Somville

Promotrice :

PhD Laure Morimont

Année académique 2022-2023

Intitulé du master et de la finalité :

Master en Sciences Pharmaceutiques à finalité spécialisée

ATTESTATION DE NON-PLAGIAT

Je soussigné(e)

Natacha Somville

déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire intitulé :

« Les Inhibiteurs de l'Aromatase : Un traitement prometteur dans la prise en charge de l'endométriose ? »

Je suis conscient(e) que le fait de ne pas citer une source ou de ne pas la citer clairement et complètement est constitutif de plagiat, que le plagiat est considéré comme une faute grave au sein de l'Université et qu'il peut être sévèrement sanctionné.

Fait à Furnaux, le 31/07/2023

Signature de l'Etudiant,

Table des matières

1	Remerciements	2
2	Liste des abréviations	3
3	Introduction	5
4	L'Endométriose	5
4.1	Physiopathologie de l'endométriose	7
4.2	Diagnostic	11
4.2.1	Systèmes de classification de la maladie.....	12
4.2.2	Méthode diagnostique non invasive.....	13
4.2.3	Méthode diagnostique invasive	15
4.3	Douleurs associées à l'endométriose	16
4.3.1	L'inflammation	16
4.3.2	Inflammation neurogène.....	17
4.3.3	Sensibilisation périphérique et centrale.....	18
4.4	Troubles de la fertilité liés à l'endométriose	18
5	Traitements médicamenteux actuels	20
5.1	Traitements des douleurs associées	21
5.2	Traitement de l'infertilité associée	23
6	Les Inhibiteurs de l'Aromatase ; létrozole, anastrozole	25
6.1	Caractéristiques du médicament	25
6.1.1	Historique.....	25
6.1.2	Propriétés physico-chimiques	26
6.1.3	Pharmacodynamie.....	27
6.1.4	Effets indésirables, contre-indications et interactions.....	27
7	Intérêt des IA dans la prise en charge de l'endométriose	28
7.1	Douleurs liées à l'endométriose ; intérêt des IA	29
7.1.1	Utilisation des IA chez les femmes ménopausées	30
7.1.1.1	<i>Fiabilité des informations</i>	32
7.1.2	Effets indésirables des IA utilisés seuls sur la densité osseuse.....	32
7.1.3	Utilisation des IA chez les femmes en âge de procréer	34
7.1.3.1	<i>Les IA administrés seuls</i>	34
7.1.4	Les IA associés à des traitements hormonaux	35
7.1.4.1	<i>Les IA en association avec un œstroprogestatif</i>	35
7.1.4.2	<i>Les IA en association avec un progestatif</i>	37
7.1.4.3	<i>Les IA en association avec un analogue de la GnRH</i>	39
8	Avis personnel	40
9	Conclusion	41
10	Méthodologie	43
11	Annexes	44
12	Bibliographie	51

1 Remerciements

Je souhaiterais remercier infiniment toutes les personnes qui m'ont aidé de près ou de loin dans la réalisation de ce mémoire :

Tout d'abord, ma promotrice PhD Laure Morimont, qui a su se montrer disponible et à l'écoute lors de l'écriture de ce travail. Ses conseils et ses remarques m'ont poussée à approfondir mes recherches dans le but de m'améliorer constamment. Je souhaite la remercier pour ses relectures, sa réactivité ainsi que pour le temps qu'elle a bien voulu m'accorder dans le cadre de ce mémoire.

Ma maman et mon frère, Nicolas Somville, qui ont toujours été présents lors de ces années d'études. Dans les moments de doute, de découragement mais aussi dans la réussite. Je les remercie d'être toujours fiers de moi et de m'accompagner au quotidien.

Mais aussi à Mlle Charlotte Gaux, pour son soutien sans faille durant toute l'écriture de ce mémoire, pour sa positivité et son énergie qui m'ont été d'une grande aide.

2 Liste des abréviations

AAGL	<i>Vient de l'anglais</i> : American Association of Gynecological Laparoscopists
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ASRM	<i>Vient de l'anglais</i> : American Society for Reproductive Medicine
AGnRH	Agonistes de la GnRH
COC	Contraceptifs oraux combinés
COX-2	Cyclo-oxygénase de type 2
DAMPS	<i>Vient de l'anglais</i> : Damage-Associated Molecular Patterns
DIU	Dispositifs intra-utérins
EFI	<i>Vient de l'anglais</i> : Endometriosis Fertility Index
EHP	<i>Vient de l'anglais</i> : Endometriosis Health Profile
ER+	Récepteurs à œstrogènes positifs
FDA	<i>Vient de l'anglais</i> : Food and Drug Administration
FIV	Fécondation in-vitro
FSH	Hormone folliculostimulante
GF	<i>Vient de l'anglais</i> : Growth Factor
GnRH	<i>Vient de l'anglais</i> : Gonadotropin-releasing hormone
IA	Inhibiteurs de l'aromatase
ICAM-1	Molécule d'adhésion intercellulaire-1
IL-1	Interleukine-1
IL-6	Interleukine-6
IMC	Indice de masse corporelle
IRM	Imagerie à résonance magnétique
LH	Hormone lutéinisante
NK	<i>Vient de l'anglais</i> : Natural Killers
NGF	<i>Vient de l'anglais</i> : Nerve Growth Factor

OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PGE2	Prostaglandine E2
ROS	<i>Vient de l'anglais</i> : Reactive Oxygen Species
SNC	Système nerveux central
TNF-alpha	<i>Vient de l'anglais</i> : Tumor Necrosis Factor alpha
US	<i>Vient de l'anglais</i> : United States
VEGF	Facteur de croissance endothélial vasculaire

3 Introduction

L'endométriose est une affection gynécologique inflammatoire chronique qui touche 10% des femmes en âge de procréer. Cette prévalence peut être revue à la hausse, à hauteur de 40%, dans le cas où les femmes sont sujettes à des douleurs pelviennes chroniques, en particulier durant la période des menstruations. (1)

À travers cet écrit, nous tenterons de déterminer si la classe des inhibiteurs de l'aromatase (IA) a potentiellement sa place dans la prise en charge de l'endométriose. Dans un premier temps, nous parlerons de la physiopathologie de l'endométriose, de ses méthodes diagnostics, des symptômes associés.

Ensuite, nous soulèverons la question des traitements médicamenteux actuels et des caractéristiques générales des IA tels que les propriétés physico-chimiques, pharmacodynamiques ainsi que l'historique de ce médicament et ses indications premières. Il s'en suivra une analyse du positionnement de ceux-ci dans la prise en charge de l'endométriose.

Enfin, une conclusion nous permettra de rassembler l'entièreté de ces informations et ainsi de déterminer l'éventuelle place des IA dans l'arsenal thérapeutique de cette pathologie.

4 L'Endométriose

Cette maladie peut causer différents symptômes, dont les plus handicapants au quotidien restent les douleurs pelviennes chroniques. Les femmes touchées peuvent également être asymptomatiques et découvrir de manière fortuite qu'elles sont affectées à la suite de démarches entreprises en raison d'une infertilité. (1) Cette maladie touchant 1 femme sur 10 est pourtant, encore à l'heure actuelle, mal décrite dans la littérature. En effet, les causes précises de cette affection restent floues malgré la progression de la recherche sur ce sujet. L'endométriose peut être particulièrement incapacitante si elle est accompagnée de fortes douleurs pelviennes. Elle n'est traitée qu'en présence de symptômes douloureux, en cas d'altération de la fonction d'un organe ou en cas d'infertilité. (2)

Les femmes atteintes voient leur qualité de vie particulièrement diminuée. Il paraît évident que la vie professionnelle se voit impactée en raison des douleurs qui peuvent devenir un motif d'absentéisme au travail ou à l'école. Au niveau de la sexualité, la douleur peut être ressentie pendant, ainsi qu'après le rapport ce qui affecte la vie sexuelle de ces femmes. La vie sociale est aussi impactée, car cette affection occasionne également de la fatigue, de la dépression et

des angoisses. Le bien-être général est affecté par d'autres symptômes comme des douleurs à la défécation ainsi qu'à la miction, des nausées et ballonnements (**Figure 1**). En plus de tous ces symptômes, l'endométriose peut être la cause de troubles de la fertilité. Il s'agit donc bien d'une maladie handicapante à de nombreux égards pour les personnes atteintes. (3) Les chiffres ne montrent pas de différence entre les ethnies ou le milieu socio-économique. Toutes les femmes peuvent être touchées, parfois dès les premières règles jusqu'à la ménopause.

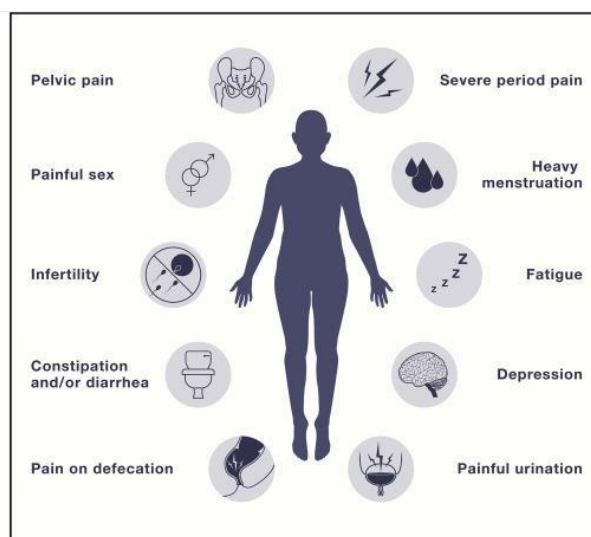


Figure 1 : Représentation des différents symptômes de l'endométriose (4)

Le diagnostic est souvent assez tardif, car la banalisation des douleurs menstruelles chez certains professionnels de la santé est toujours bel et bien présente. Heureusement, cette banalisation tend à s'effacer au fil du temps. Un diagnostic rapide reste essentiel, car il peut permettre de ralentir voire stopper l'avancée de la maladie et potentiellement réduire les douleurs sur le long terme ainsi que la sensibilisation du système nerveux central (SNC) (3). Lorsque le SNC est « sensibilisé » cela signifie qu'il y a une augmentation de la perception de la douleur ce qui, à terme, peut mener à des douleurs chroniques.

La douleur est un élément clé de la maladie. En effet, c'est elle qui va réellement avoir un impact sur la qualité de vie globale de la femme atteinte. Il existe des questionnaires tels que l'*Endometriosis Health Profile-30* (*EHP-30*)(**Annexe 1**), l'*EHP-5* ou le *SF-36*, qui permettent d'évaluer le handicap occasionné par la maladie.(2)

Les femmes ménopausées peuvent également être, dans de plus rares cas, touchées par cette affection. En effet, la prévalence des femmes toujours atteintes d'endométriose lors de la ménopause est, certes faible, mais pas inexistante. Entre 2% et 5% des femmes diagnostiquées

avant l'arrivée de la ménopause continuent de ressentir les symptômes douloureux liés à l'endométriose. Le traitement de première ligne chez ces patientes reste la chirurgie. Cependant, le taux de récurrence post chirurgie reste élevé. De plus, certaines femmes ne peuvent pas bénéficier de ces chirurgies. Les traitements alors proposés sont les progestatifs ou les analogues de la *gonadotropin releasing hormone* (aGnRH) tels que la goseréline ou la buséréline. Dans certains cas, ces traitements hormonaux s'avèrent inefficaces, il est donc nécessaire de proposer d'autres options.

4.1 Physiopathologie de l'endométriose

L'endométriose est une maladie chronique inflammatoire causant des douleurs pelviennes, particulièrement pendant la période de menstruations. Cette affection résulte de la présence de tissus similaires à de l'endomètre en dehors de l'utérus. Ces tissus se retrouvent à différents endroits et provoquent des lésions distinctes :

- Péritoine pelvien ; endométriose superficielle
- Septum recto-vaginal, vessie et rectum ; endométriose profonde
- Ovaires ; kyste ovarien endométriosique
- Lésions hors du bassin

Il s'agit d'une maladie complexe faisant intervenir de multiples facteurs. L'origine précise de la maladie n'est pas clairement établie et il existe 2 grandes théories qui se complètent quant aux paramètres qui peuvent induire le développement de l'affection. La première postule que les implants responsables de la maladie sont d'origine utérine et la seconde que ceux-ci viennent d'autres tissus.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les 3 principales hypothèses sont actuellement (3):

- **Le phénomène de menstruations rétrogrades (Figure 2)**; Les menstruations contenant du matériel utérin remontent via les trompes de Fallope jusqu'à la cavité pelvienne où elles vont pouvoir s'implanter à différents endroits et proliférer.

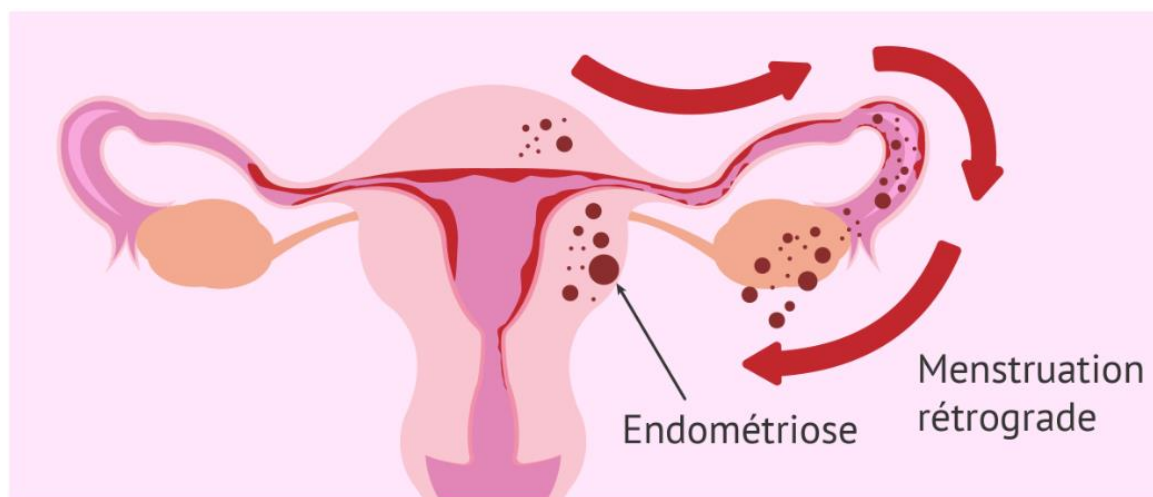


Figure 2 : illustration des menstruations rétrogrades (5)

Cette hypothèse ne permet pas de répondre à elle seule au développement de la maladie, car les menstruations rétrogrades sont un phénomène que l'on retrouve chez environ 90 % des femmes et seuls 10 % de celles-ci seraient atteintes d'endométriose (1). La localisation des lésions corrobore cette hypothèse, car elles sont principalement retrouvées dans la loge postérieure du bassin. En effet, sous l'effet de la gravité les fragments d'endomètre sortant de l'utérus vers la cavité péritonéale se retrouvent au niveau de différents organes tels que la vessie et le rectum qui se trouvent dans la partie postérieure du bassin. L'implantation ainsi que le développement de ces fragments chez les patientes atteintes résulteraient d'un terrain génétique favorable ainsi qu'une capacité à éviter la réponse immunitaire et de créer une neurovascularisation au travers de l'épithélium pour pouvoir proliférer.(6)

Dernièrement, des chercheurs ont remarqué que pour que les menstruations rétrogrades puissent s'implanter et former des lésions prolifératives, il faut que l'endomètre présent dans l'utérus, c'est-à-dire l'endomètre eutopique, soit anormal. Cependant, toutes les femmes présentant un endomètre eutopique anormal ne sont pas atteinte de la maladie. Des facteurs endocriniens et immunitaires vont également favoriser le développement de la maladie.

- **Une métaplasie** ; il s'agit de la modification de tissu différencié en un autre tissu. Le tissu est histologiquement normal, mais il se retrouve dans un endroit du corps où il ne devrait pas être. Cette différenciation pathologique peut être due à des éléments exogènes tels que des polluants ou endogènes comme des phénomènes hormonaux ou immunologiques. (7)

- **Les cellules souches endométriales** ; il s'agit de cellules indifférenciées pouvant se différencier en tissu endométrial. La présence de cellules souches endométriales permettrait de mieux comprendre comment l'endomètre se régénère et prolifère aussi rapidement. En effet, on peut retrouver des cellules souches dans les cellules glandulaires et conjonctives présentes dans

le sang des menstruations. Cette hypothèse postule donc que le développement de lésions ectopiques dans la cavité péritonéale est dû à la présence de ces cellules souches dans les fragments d'endomètre qui se retrouvent dans cette cavité via les menstruations rétrogrades. Pour que les cellules souches aient plus de risque de s'implanter, il existe tout un terrain favorisant au niveau péritonéal. Un environnement inflammatoire chronique et hypoxique va permettre de produire des facteurs pro-inflammatoires et pro-angiogéniques. Ces facteurs sont par exemple l'interleukine-1 (IL-1), l'interleukine-6 (IL-6) ainsi que le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF). Le VEGF va permettre une néovascularisation des lésions. (7)

En dehors de ces 3 hypothèses, d'autres facteurs interviennent dans le développement de la maladie tels que :

- **La modification ou la répression de l'expression d'un certain nombre de gènes** est une piste d'explication quant à l'implantation des fragments d'endomètre. En effet, ce terrain génétique, pouvant être en partie héréditaire, est une piste dans la résolution de l'origine du développement des implants dans la cavité péritonéale. (3)

Tous les mois l'endomètre prolifère et finit par se désagréger lors de la période de menstruations, celle-ci correspond à une chute des œstrogènes et de la progestérone. Cette chute d'hormones apparaît lorsqu'il n'y a pas eu fécondation (**Figure 3**)

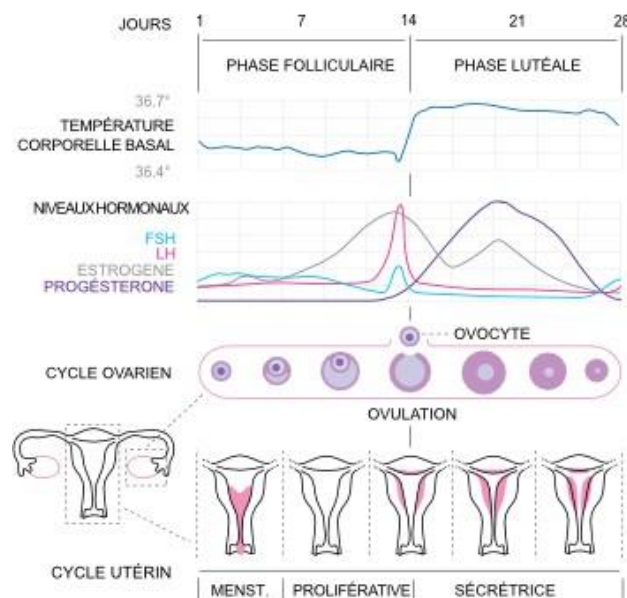


Figure 3 : Illustration du cycle menstruel (8)

En effet, lorsqu'il n'y a pas eu d'implantation d'un ovocyte fécondé dans la muqueuse utérine, il y a une dégénérescence de l'endomètre. On va ensuite pouvoir observer le phénomène de menstruations. L'endomètre est donc un tissu que se différencie et prolifère de manière très

rapide. Cette rapidité peut mener à d'importants phénomènes d'erreur au niveau de l'expression des gènes. Ces erreurs n'ont, la plupart du temps, pas d'impact réel sur la prolifération et la croissance de l'endomètre, car celui-ci est renouvelé tous les mois. Dans le cas de l'endométriose, on a remarqué que la maladie se déclarait chez les patientes, non pas à cause d'une ou plusieurs erreurs génétiques spécifiques, mais lorsque l'on dépassait un seuil d'erreurs. C'est-à-dire que lorsque le nombre d'erreurs devient trop important les femmes sont plus susceptibles de développer la maladie. Chaque lésion endométriosique est donc différente d'un point de vue génétique. Il existe différentes causes menant à ces erreurs telles que l'exposition à des radiations, la pollution ou encore le stress oxydatif. (9)

- Différentes études cliniques ont également pu mettre en lumière **le rôle des œstrogènes et de la progestérone**. L'endométriose est dépendante des œstrogènes comme certains cancers du sein par exemple. On remarque une augmentation de la concentration en œstrogènes au niveau des lésions. Cette modification du taux d'œstrogènes à ces endroits sont dus à une surexpression de l'aromatase ainsi qu'une sous expression du 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase. Cette altération de l'expression de ces 2 complexes enzymatiques mène à une augmentation de la concentration en estradiol et entraîne une hausse de la production de prostaglandine E2 (PGE2). Il en découle un phénomène inflammatoire ainsi que la prolifération des tissus endométriosiques extra-utérins (**Figure 4**) (6)

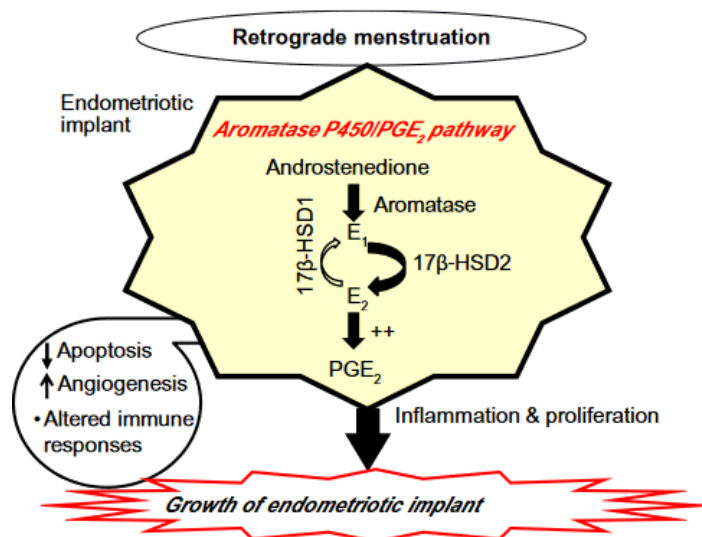


Figure 4 : Rôle de l'Aromatase dans l'implantation des lésions endométriosiques (10)

Au niveau hormonal, on parle également de résistance à la progestérone. En effet, on a pu remarquer une réduction voire une absence de récepteurs à la progestérone au niveau des lésions endométriosiques. De plus, des études de profilage génétique ont rapporté une modification de

la réponse de certains gènes à la progestérone lors de la phase lutéale. Il en résulte une transition incomplète de la forme proliférative à la forme sécrétoire des fragments d'endomètre provenant des menstruations rétrogrades. Cette condition mène à une plus forte capacité d'implantation de ces fragments. (6)

Un autre facteur favorisant le développement de l'endométriose est le **manque total ou partiel de réponse immunitaire au niveau de la cavité péritonéale** lors de la formation des lésions ectopiques. Chez les femmes atteintes, on constate une diminution de la capacité de lyse des Natural Killers (NK) au sein de l'endomètre eutopique. La raison de cette résistance à la lyse est l'excrétion constitutive des molécules d'adhésion intercellulaire-1 (ICAM-1) par les cellules stromales de l'endomètre ce qui mène à une protection contre la lyse médiée par les NK. En effet, lorsque ces cellules stromales eutopiques se retrouvent dans la cavité péritonéale elles sont protégées contre la clairance immunitaire. La fonction des macrophages peut également se trouver altérée chez les personnes atteintes d'endométriose, ce qui est encore un argument en faveur de l'altération du système de clairance lors de l'implantation et de la croissance des lésions ectopiques. (6) Chez un patient sain, la réponse immunitaire est médiée par la maturation des cellules dendritiques. Ces cellules matures vont se retrouver dans les ganglions lymphatiques où elles vont être présentées aux antigènes. On a pu constater un manque de maturation de ces différentes cellules au niveau endométrial chez les femmes atteintes de cette maladie. Si les cellules n'atteignent pas la maturité elles ne peuvent pas reconnaître des antigènes étrangers et on ne peut donc pas observer de réponse immunitaire. Ce manque de réponse va permettre la croissance des cellules endométriales ectopiques. (11)

4.2 Diagnostic

Le diagnostic chez les personnes atteintes d'endométriose est essentiel pour pouvoir mettre en place un traitement adapté aux symptômes le plus rapidement possible. Lors d'une endométriose douloureuse, on va mettre en place un traitement permettant de diminuer la douleur ainsi que d'espacer le plus possible les crises. Dans le cas d'une endométriose causant une infertilité, les médecins vont mettre en place un traitement médicamenteux et/ou chirurgical qui va permettre d'augmenter les chances de grossesse. Différents symptômes doivent alerter les femmes sur le potentiel développement de la maladie. Comme cités plus haut :

- Des menstruations très douloureuses menant à une incapacité de se rendre au travail ou à l'école et résistantes aux antidouleurs de classe 1 (paracétamol, Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ...)

- Des douleurs pendant et/ou après un rapport sexuel
- Des douleurs à la défécation et/ou à la miction surtout pendant la période de menstruations
- Des troubles de la fertilité

4.2.1 Systèmes de classification de la maladie

Malgré ces différents symptômes assez évocateurs de la maladie, il n'est pas simple de déterminer sa sévérité ou son étendue. On peut retrouver différentes méthodes de classification. Les plus utilisées sont celles de l'American Society for Reproductive Medicine (ASRM), l'ENZIAN score, l'Endometriosis Fertility Index (EFI) et celle de l'American Association of Gynecological Laparoscopists (AAGL). (12)

L'ASRM a créé un système de classification des différents stades de la maladie. Quatre stades sont décrits dans ce système. (**Tableau 1**)

Stade d'endométriose	Manifestations de la maladie
Stade I (1-5 points)	- Faibles - Quelques implants peu étendus
Stade II (6-15 points)	- Légères - Lésions plus nombreuses et profondes
Stade III (16-40 points)	- Modérées - Beaucoup de lésions profondes - Petits kystes présents sur un ou les 2 ovaires - Présence de légères adhésions
Stade IV (>40 points)	- Sévères - Beaucoup de lésions profondes - Kystes importants sur un ou les 2 ovaires - Beaucoup d'adhérences étendues

Tableau 1 : Description des stades de l'endométriose par le système de classification ASRM

L'**ENZIAN score** permet également de mesurer l'étendue des lésions (**Annexe 2**). Dans cette classification, les lésions sont décrites en fonction de leur emplacement dans la cavité péritonéale (vessie, rectum...) ainsi que de leur étendue lors de l'intervention chirurgicale.

L'**EFI** permet de mesurer le taux de fertilité en mesurant la fonction des ovaires, des trompes de Fallope et des fimbriae (=frange située à l'extrémité de la trompe de Fallope composée de filaments qui va permettre de recueillir les ovocytes et les diriger vers l'intérieur de l'utérus (Figure 5)) lors d'une chirurgie. On va attribuer un score entre 0 et 4 à chaque élément du côté droit ainsi que du côté gauche de l'appareil reproducteur et on va faire le total (**Annexe 3**). On va également prendre en compte différents critères tels que l'âge de la patiente ou si elle est déjà tombée enceinte par exemple. Le score EFI va donc permettre de prédire les chances qu'une femme atteinte tombe enceinte sans passer par un processus de fertilisation in-vitro (FIV).

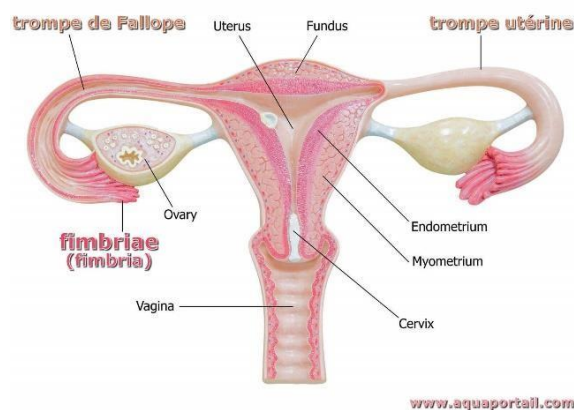


Figure 5 : Schéma des fimbriae des trompes de Fallope (13)

Enfin, l'**AAGL (Annexe 4)** est un système de classification qui permet de déterminer via un score (0 à 10), l'implication des endroits d'implantation des lésions dans la douleur, l'infertilité et la difficulté des interventions chirurgicales. Cette dernière catégorie est divisée en 4 niveaux de difficulté suivant la profondeur, l'étendue et la localisation des lésions à opérer.

4.2.2 Méthode diagnostique non invasive

L'examen gynécologique classique est un des premiers examens diagnostic qu'il est possible de faire en cas de suspicion d'endométriose. Le gynécologue va procéder à l'examen du vagin à l'aide d'un spéculum et va tenter de repérer des lésions bleutées, il va vérifier à la palpation s'il y a présence de nodules au niveau des ligaments utérosacrés. Il va également examiner comment se présente l'utérus, s'il est rétroversé et si la mise en tension des ligaments utérosacrés est

douloureuse. (14)

Après l'examen visuel et palpatoire du gynécologue, on peut également réaliser une échographie pelvienne et/ou endovaginale ainsi qu'une imagerie à résonance magnétique (IRM) pelvienne (**Figure 6**). Grâce à l'imagerie, on peut détecter des lésions importantes permettant de diagnostiquer une endométriose profonde ou des kystes ovariens. En revanche, cela ne permet pas de distinguer l'endométriose du cancer des ovaires. Il est évidemment important de ne pas passer à côté d'un cancer ovarien, car dans ce cas il faut entamer un traitement anticancéreux. L'imagerie n'est donc, dans certains cas, pas assez performante. Le but principal de ces examens est de déterminer les zones touchées par les lésions ainsi que leur étendue et de permettre le choix d'une stratégie de prise en charge de la maladie. (9) (14)



Figure 6 : Endométriose ovarienne visualisée par l'IRM pelvienne (15)

En cas de suspicion d'une atteinte intestinale, il existe des examens complémentaires à réaliser avant une potentielle chirurgie. Le premier est une écho endoscopie rectale, il s'agit d'une sonde à ultrasons, insérée dans le rectum, qui va permettre de visualiser l'étendue des lésions au niveau du rectum, du sigmoïde et des tissus avoisinants. Cette technique va également permettre de décider de la voie utilisée en cas de chirurgie (laparotomie ou coelioscopie). (16)

Le second est un colo-scanner et permet le diagnostic d'une endométriose pelvienne d'une partie du système digestif rectosigmoïde ou iléocæcale. (17)

Dans le cas d'une potentielle endométriose touchant le système urinaire, les spécialistes peuvent prévoir un examen supplémentaire appelé cystoscopie. Il s'agit également d'une méthode d'imagerie passant par les voies urinaires naturelles et permettant de repérer d'éventuelles lésions au niveau de la vessie et de l'urètre. Grâce à cet examen, le médecin va pouvoir déterminer la présence de nodules d'endométriose. (15) (18)

4.2.3 Méthode diagnostique invasive

Dans le cas où le diagnostic d'endométriose profonde n'a pas pu être vérifié par technique d'imagerie classique, les spécialistes peuvent envisager des techniques plus invasives tels que la coelioscopie ou la laparotomie.

La laparoscopie ou coelioscopie est le « gold standard » en matière de diagnostic dans la maladie d'endométriose. Cette technique est la plus précise, car elle permet de voir l'étendue des lésions ainsi que leur localisation précise. On peut réaliser des biopsies durant cet examen et donc permettre de déterminer la profondeur des implants ectopiques. La laparoscopie est une intervention chirurgicale dite « à ventre fermé », (**Figure 7**) car le chirurgien n'ouvre pas l'abdomen du patient. Il réalise 3 ou 4 trous dans celui-ci et y insère des instruments chirurgicaux qui permettront le prélèvement de tissus ainsi qu'une sonde optique qui va aider le chirurgien à se diriger précisément dans l'abdomen du patient. (19)

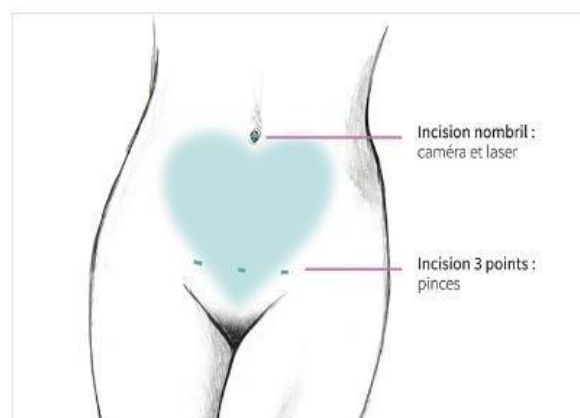


Figure 7 : Illustration incisions laparoscopie (19)

On gonfle également l'abdomen à l'aide d'un gaz pour avoir une vue plus dégagée de celui-ci. Il s'agit d'une technique invasive, mais souvent nécessaire à un diagnostic précis. Il n'est pas rare de prévoir la chirurgie en même temps que la laparoscopie diagnostique. Cependant, dans ce cas il faut préalablement évaluer les risques de la chirurgie. En effet, l'intervention peut se révéler particulièrement complexe suivant la profondeur et l'emplacement des lésions. Il n'est pas exclu que les lésions réapparaissent et que la patiente doive à nouveau subir une intervention. (9)

Une laparotomie est, quant à elle, une chirurgie « à ventre ouvert ». Le chirurgien va procéder à une incision et ouvrir complètement l'abdomen (**Figure 8**). Il s'agit d'une méthode plus ancienne et plus risquée au niveau des risques infectieux que la laparoscopie. Cette technique

est peu utilisée, on préférera une laparoscopie, mais celle-ci peut devenir une laparotomie en cas de complications lors de l'intervention. Elle est surtout pratiquée lorsque les lésions sont difficiles d'accès ou très étendues. (19)

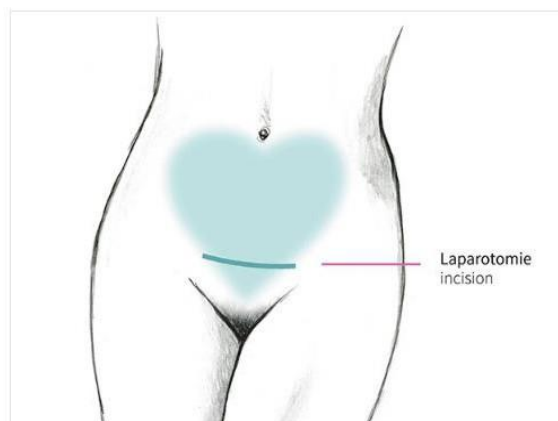


Figure 8 : Illustration incision laparotomie (19)

4.3 Douleurs associées à l'endométriose

Les mécanismes causant la douleur chez les patientes atteintes d'endométriose ne sont pas encore totalement élucidés. Au départ, on croyait que la douleur était seulement due aux lésions dans la cavité péritonéale, mais chez certaines patientes, la chirurgie ne permettait pas de faire diminuer les douleurs pelviennes chroniques.

Depuis, différentes hypothèses ont permis d'avancer dans la compréhension des mécanismes de la douleur liée à l'endométriose.

4.3.1 L'inflammation

La première et la plus intuitive est l'hypothèse de l'inflammation. En effet, lors des menstruations on retrouve un phénomène inflammatoire au niveau de l'endomètre qui va permettre la dégénérescence et l'évacuation de l'endomètre. Les fragments d'endomètre qui sont évacués vont mener à la libération de Fer, de prostaglandines, de Reactive Oxygene Species (ROS) ainsi que des damage-associated molecular patterns (DAMPS). (20)

Chez les femmes atteintes d'endométriose, les menstruations s'implantent dans la cavité péritonéale et subissent également ce pseudo phénomène de menstruations. Il y a donc également libération de ces différents éléments (Fer, ROS, DAMPS...). Ces produits cellulaires vont donc se retrouver dans le péritoine au niveau des lésions et vont produire une réaction immunitaire. Le milieu inflammatoire va permettre de renforcer l'action des produits cellulaires

ainsi que l'acidose. Une augmentation de la production de facteurs pro-inflammatoire (cytokines/chemokines, Growth Factor (GF), neutrophiles, Tumor Necrosis Factor α (TNF- α)...) va apparaître au niveau des lésions ectopiques d'endométriose. Certains biomarqueurs du stress oxydatif tels que les ROS, par leur présence en plus forte quantité, vont être à l'origine de l'oxydation de protéines au sein de la cavité péritonéale. (20) (21)

La douleur chronique est due à cette présence augmentée de facteurs pro-inflammatoire. L'inflammation résultant de ce phénomène va atteindre des nerfs sensoriels connectés aux lésions endométriosiques, ce qui va provoquer la douleur. La douleur chronique résulte de la trop longue exposition aux cytokines. En effet, cette exposition va mener à une sensibilisation des nerfs ce qui mène à l'atteinte du système nerveux central (SNC).

4.3.2 Inflammation neurogène

Pour comprendre cette notion, il faut d'abord connaître le mécanisme de neuro-angiogenèse au sein des lésions ectopiques liées à l'endométriose. Les lésions ont la capacité de créer leur propre système de vascularisation. Ce phénomène est dû au milieu dans lequel les implants d'endométriose se développent. Ce milieu contient de fortes concentrations en macrophages qui vont délivrer une quantité augmentée de VEGF et de nerve growth factor (NGF). Ces deux facteurs de croissance sont responsables respectivement de la formation de vaisseaux permettant d'alimenter la lésion et de la formation de nerfs qui permettent l'innervation sensorielle de la lésion vers le SNC. C'est cette neurogenèse qui va causer la douleur chez la personne atteinte de la maladie. (21)

Ce concept permet de mieux aborder la notion d'inflammation neurogène. Cette dernière est causée par une surstimulation des nerfs sensoriels présents au sein des implants ectopiques d'endomètre ce qui va mener à une réponse inflammatoire. Cette inflammation résulte premièrement de la présence de produits de dégradation tissulaire comme décrit précédemment ainsi que de l'acidose au sein du milieu environnant les lésions. Deuxièmement, le nerf lui-même entretient cette inflammation par une boucle de rétrocontrôle positif. C'est ce que l'on appelle l'inflammation neurogène. En effet, il va y avoir, via cette boucle, recrutement de mastocytes et par la suite libération de cytokines pro-inflammatoire (TNF- α , NGF, PGE2) ainsi que différentes interleukines, ce qui va maintenir une inflammation chronique. Différents récepteurs vont contribuer à la sensation de douleur. Il s'agit principalement des récepteurs aux opioïdes, aux endocannabinoïdes et les récepteurs aux purines. (11)

4.3.3 Sensibilisation périphérique et centrale

La présence permanente de facteurs pro-inflammatoires va, comme dit ci-dessus, surstimuler le système nerveux et va donc causer de la douleur. Mais cette inflammation prolongée va entraîner une sensibilisation du système nerveux central et périphérique sur le long terme. En effet, les nerfs sensoriels périphériques lorsqu'ils font face à une lésion vont diminuer le seuil de la douleur (allodynie) ou accentuer celle-ci. Cela signifie que l'on va ressentir de la douleur alors que, dans des conditions normales on ne la ressentirait pas. Ce phénomène permet de prévenir des dégâts plus importants s'il y avait inflammation d'une lésion déjà présente. Cependant, dans les cas d'endométriose, l'inflammation persiste. Il y a une hypersensibilisation des nerfs qui peut devenir chronique. Cette sensibilité va donc demeurer même lors de la résolution de cette inflammation. (21) La présence en quantité abondante de ROS, TNF- α , NGF et de PGE2 induit un état « pro-nociceptif » et est corrélée avec une hyperexcitabilité nerveuse.

La surstimulation au niveau périphérique va avoir un impact au niveau central. En effet, l'hyperexcitabilité périphérique chronique modifie la signalisation du SNC au long terme. On observe une augmentation des terminaisons nerveuses centrales au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière. Ces modifications vont induire une sensibilisation des neurones du SNC. Il en résulte une hyperexcitabilité et par la même occasion une sensation de douleur même en l'absence de stimuli nociceptifs. (22)

4.4 Troubles de la fertilité liés à l'endométriose

L'endométriose est une des causes principales d'infertilité chez la femme. En effet, des troubles de la fertilité sont présents chez 30-50 % des femmes atteintes d'endométriose (23). Les douleurs pelviennes ne sont pas toujours présentes chez les patientes atteintes. En effet, comme mentionné précédemment, la maladie restée silencieuse jusqu'ici peut se révéler lors du désir de grossesse chez la femme. Après une série d'examens, on constate que ces troubles de la fertilité sont dus à l'endométriose.

Dans la littérature, on peut retrouver différentes hypothèses permettant d'expliquer les causes de cette infertilité.

- Des adhérences
- Une inflammation péritonéale chronique

- Une folliculogénèse perturbée
- Des follicules lutéinisés non rompus
- Des défauts dans la phase lutéale
- Une résistance à la progestérone
- Un effet délétère sur les spermatozoïdes
- Un dysfonctionnement de la mobilité des spermatozoïdes dans les trompes

Tout d'abord, à cause du nombre plus élevé de macrophages chez les patientes atteintes, on retrouve un milieu pro-inflammatoire. Cette inflammation chronique mène à une altération de la fonction des ovocytes. Pendant l'ovulation, les ovocytes vont se retrouver dans ce milieu toxique, ce qui va potentiellement les endommager. Les spermatozoïdes quant à eux vont voir leur mobilité altérée en se trouvant également en contact du fluide péritonéal contenant ces facteurs pro-inflammatoires. (24)

La fonction de l'endomètre peut également être altérée à cause de certains facteurs tels que le manque de maturité de celui-ci lors de la période ovulatoire. Des études ont pu mettre en lumière la baisse du taux d'expression de cellules d'adhésion moléculaire ($\alpha\beta$ integrin) essentielles à l'implantation des ovocytes fécondés dans la muqueuse utérine. La difficulté d'implantation peut également être due à la présence d'implants ectopiques d'endomètre, cet endomètre peut induire des contractions utérines ce qui va impacter négativement la capacité d'implantation dans l'endomètre. (23)

Des troubles hormonaux peuvent également être une cause supplémentaire d'infertilité dans le cadre de l'endométriose. Comme mentionné précédemment, on remarque que les taux de progestérone et d'œstrogènes sont modifiés chez les personnes atteintes. L'aromatase joue un rôle clé au niveau des taux d'œstrogènes. En effet, celle-ci permet respectivement la transformation de l'androstenedione et de la testostérone en estrone et estradiol. Le niveau anormalement élevé d'aromatase au sein des lésions ectopiques va induire une augmentation de la production d'estradiol. L'estradiol va ainsi impacter le développement de l'endomètre et sa capacité à accueillir l'ovocyte fécondé. (25)

La diminution du nombre de récepteurs ainsi que la résistance à la progestérone est également un problème dans le cadre de la fertilité, car ils jouent un rôle majeur dans la préparation de l'endomètre à la grossesse. Chez une patiente saine, on va observer un pic de progestérone lors de la phase lutéale, ce pic va diminuer avant la phase d'implantation de l'ovocyte fécondé. Ce phénomène de régression du pic va être retardé chez les femmes atteintes d'endométriose. Il y

a donc un décalage chez ces femmes. La résistance à la progestérone va également réduire le pic ce qui ne va pas permettre l'opposition aux œstrogènes qui, eux, ont des taux supérieurs à la normale. (25)

L'expression erronée de certains gènes est aussi un facteur lié à l'infertilité chez les femmes atteintes. Les gènes les plus décrits comme problématiques dans le cas des troubles de la fertilité dans le cadre de la maladie d'endométriose sont :

- CYP19A1 : qui code pour le complexe enzymatique de l'aromatase.
- PTGS2 : qui code pour la cyclooxygénase-2 (COX-2).
- Hoxa10/HOXA10 : il s'agit d'un complexe qui va intervenir dans la différenciation des canaux de Müller en l'appareil reproducteur féminin adulte. (26)

5 Traitements médicamenteux actuels

À ce jour, il n'existe pas de traitement curatif de l'endométriose. La prise en charge de cette affection est longue et difficile, elle passe le plus souvent par de la chirurgie ainsi qu'un traitement symptomatique de la douleur occasionnée par la maladie. Il existe actuellement différentes options pour agir sur ce dernier aspect de la maladie. La prise d'AINS et d'analgésiques est une première option de gestion de la douleur. Cependant, lorsque ces AINS sont pris sur le long terme ils peuvent occasionner de nombreux effets indésirables (reflux gastro-œsophagiens pouvant mener à un ulcère gastrique, troubles de la fonction rénale...). Lorsque la prise d'antalgiques s'avère inefficace ou insuffisante, d'autres options peuvent être envisagées telles que les traitements hormonaux. Ces derniers comprennent les contraceptifs oraux combinés (COC) pris en continu ainsi que les progestatifs administrés en continu tels que les dispositifs intra-utérins (DIU) au lévonorgestrel, les implants à l'étonogestrel et les microprogestatifs oraux au désogestrel (minipilules). Enfin, il est également possible d'administrer des agonistes de la *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH). (2)

Dernièrement, des études ont pu mettre en lumière la potentielle efficacité des inhibiteurs de l'aromatase (IA) dans la prise en charge de l'endométriose. On a remarqué dans différentes études que l'association d'un IA de troisième génération tel que le **letrozole** ou l'**anastrozole** avec différents traitements déjà proposés actuellement pouvait améliorer les symptômes douloureux de l'endométriose ainsi que diminuer la tailles des lésions et/ou des kystes ovariens. Chez la femme post-ménopausée, les IA utilisés seuls montreraient des résultats prometteurs au niveau de la réduction des symptômes et de la taille des lésions endométriosiques.

La chirurgie est une autre option de prise en charge l'endométriose. Chez certaines patientes infertiles ou atteintes d'endométriose profonde il est souvent nécessaire de passer par une intervention chirurgicale. Il en existe de plusieurs types suivant les cas de figure. Le type d'opération réalisée va dépendre de plusieurs facteurs comme le type de lésions, la taille des kystes, leur localisation et les adhérences qui leur sont associées. (9) Dans les cas les plus graves ou chez les femmes n'ayant plus de désir de grossesse, il est parfois question de réaliser une ablation complète de l'utérus, aussi appelée hystérectomie, mais cette option ne permet pas d'assurer la non-récurrence des symptômes douloureux. (27)

5.1 Traitements des douleurs associées

La prise en charge de l'endométriose est recommandée uniquement en présence de symptômes (douleur, infertilité). Il est rare de la détecter en l'absence de ces différents symptômes.

Suivant la problématique liée les options de traitement sont adaptées.

Antalgiques de palier I (28)

Le **paracétamol** reste l'option de choix dans le cas de douleurs faibles à modérées. La prise d'antidouleurs aux dosages usuels (max 4g/ jour) est une solution qui entraîne peu d'effets indésirables.

Cette prise s'avère souvent insuffisante ou inefficace. On peut alors proposer à la patiente les **AINS**. Les effets indésirables de ces médicaments sont cependant plus sévères que ceux du paracétamol. Le plus connu étant le risque d'ulcère de l'estomac. Il faudra donc l'associer à un inhibiteur de la pompe à protons pour limiter ce risque.

Antalgiques de palier II (28)

En cas de résistance au traitement antalgique de palier I, le médecin peut décider de proposer à la patiente des antalgiques plus puissants comme le **tramadol**. Celui-ci peut être associé au paracétamol. Il existe d'autres associations dans cette catégorie d'antalgiques tels que **paracétamol/codéine, paracétamol/opium, ...**

Antalgiques de palier III (28)

Cette classe n'est pas recommandée pour une prise chronique en raison de la dépendance qui peut en découler ainsi que le risque de tolérance. En effet, la morphine et ses dérivés (buprénorphine, fentanyl, oxycodone, ...) restent une option qui comprend beaucoup d'effets indésirables. Ils sont employés essentiellement dans le cas de crises douloureuses aiguës sur une courte période.

Le plus souvent la prise d'antalgiques est associée à un traitement hormonal.

Traitement des douleurs neuropathiques (28)

Les douleurs de type neuropathiques sont dues à une atteinte du système nerveux central ou périphérique. La douleur est présente même en l'absence de stimulus et correspond à une lésion au niveau des nerfs qui ont été surstimulés par l'inflammation chronique dans le cas de l'endométriose. Il peut y avoir d'autres raisons à cette atteinte nerveuse, mais elles ne seront pas abordées dans cet écrit. (29)

Le traitement de ce type de douleur est donc différent de celui d'une douleur classique dite « inflammatoire ». Les mécanismes de ces 2 types de douleurs sont différents, par conséquent la prise en charge doit être adaptée. En effet, dans ce cas on va se tourner vers les antiépileptiques, antidépresseurs, la prégabaline. On va donc privilégier une action sur le système nerveux plutôt que sur les mécanismes classiques de la douleur.

Ces douleurs peuvent provoquer un état d'anxiété allant jusqu'à la dépression, elles doivent donc être prises en charge le plus tôt possible. (29)

Traitements hormonaux (2) (30)

Dans le cadre de la prise en charge d'une endométriose douloureuse la seconde option est un traitement hormonal. En effet, certaines lésions sont dites hormono-dépendantes et dépendantes du cycle, c'est pourquoi ce genre de traitement peut avoir un impact positif sur l'évolution de la maladie. Le but de la suppression des règles est d'empêcher le phénomène de menstruations rétrogrades et donc réduire les potentielles nouvelles implantations d'endomètre dans la cavité extra-utérines ainsi que d'éviter la progression de celles déjà présentes.

Première intention :

- ✓ COC : La contraception orale oestroprogestative monophasique en continu (Noranelle, Désorelle...)
- ✓ DIU : Le dispositif intra-utérin dit stérilet au lévonorgestrel (Mirena, Levonortis...)

Deuxième intention :

- ✓ La « minipilule » : contraception microprogestative orale au désogestrel (Cerazette, Desocean...)
- ✓ L'implant à l'étonogestrel (un progestatif)
- ✓ DiénoGEST (un puissant progestatif)

Troisième intention :

- ✓ Les aGnRH (30) leur rôle est d'empêcher la production d'œstrogènes par les ovaires en surstimulant l'hypophyse qui ne va plus libérer l'hormone folliculostimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH). Ces hormones n'étant plus libérées, la production d'œstrogènes est stoppée au niveau des ovaires.

Ce médicament reste toutefois controversé en raison des nombreux effets secondaires. En effet, ce médicament va mimer la ménopause chez la femme et par conséquent entrainer tous ses effets négatifs tels que les bouffées de chaleur, la dépression, la sécheresse cutanée et surtout la perte de densité osseuse voire l'ostéoporose dans certains cas. (31)

Son utilisation est donc limitée. Les aGnRH vont être prescrits en cas de non-réponse aux traitements de première intention sur une durée allant de 3 à 6 mois (max 1 an) avec une « add back » thérapie c'est à dire une réintroduction de petites quantités d'œstrogènes après 3 mois de traitement sous contrôle médical pour tenter de contrer ces effets secondaires.

5.2 Traitement de l'infertilité associée

L'infertilité étant un des symptômes les plus lourds psychologiquement pour une femme en âge de procréer, il est indispensable d'avoir à disposition un arsenal thérapeutique adéquat et solide en termes d'efficacité.

Dans le cadre de cette infertilité, il n'existe pas réellement de gold standard. En effet, la place des traitements chirurgicaux et médicamenteux reste limitée. Différents paramètres doivent être pris en compte lors de l'instauration d'un traitement tel que l'âge de la patiente, la sévérité de

la maladie, la douleur associée, l'atteinte ovarienne, ...

Il est souvent nécessaire d'associer un traitement chirurgical et un traitement médicamenteux. Dans la plupart des troubles de la fertilité la patiente va subir une **chirurgie dite conservatrice** permettant de réséquer les adhérences présentes et ainsi retrouver une anatomie « normale » de la cavité utérine. Cependant, le cas de récurrence après ce type d'intervention reste élevé, c'est pourquoi il est souvent accompagné d'un traitement médicamenteux. (23)

Après chirurgie et évaluation de la fonction ovarienne ainsi que de l'état anatomique de la cavité utérine, une **fécondation in vitro** (FIV) peut être envisagée. (32)

Dans le cas d'une FIV, on recommande souvent un pré-traitement par blocage ovarien via différentes options : (33)

- **Progestatif (Dienogest)**
- **Oestroprogestatif**
- **Agonistes de la GnRH**

6 Les Inhibiteurs de l'Aromatase ; létrozole, anastrozole

6.1 Caractéristiques du médicament

6.1.1 Historique

L'enzyme aromatase fait partie de la super-famille des cytochromes P450 et permet la synthèse d'estrone et d'estradiol via leur précurseur respectif l'androstenedione et la testostérone. Comme leur nom l'indique, les IA vont inactiver l'aromatase et ainsi permettre de diminuer la production d'œstrogènes (**Figure 12**).

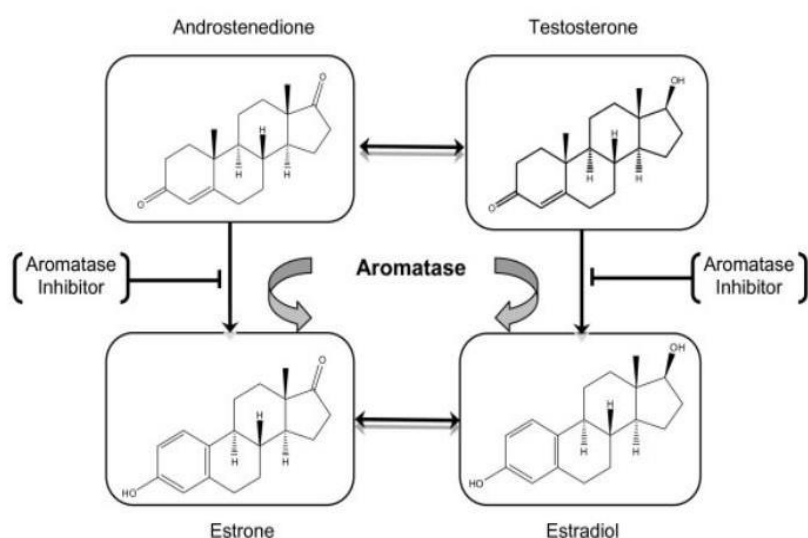


Figure 12 : Schéma mécanisme de conversion des androgènes en oestrogènes via l'aromatase (34)

Le létrozole fut découvert en 1980 par la société Ciba-Geygi AG (actuellement Novartis AG), il s'agit de la molécule la plus efficace parmi l'ensemble des IA connus à ce jour. Le létrozole ainsi que l'anastrozole et l'exémestane sont des IA de troisième génération. La prise de létrozole (Femara[®]) est orale, sous forme de comprimés contenant 2,5mg de principe actif. En 1996, le létrozole a été développé et approuvé pour la France et les pays d'Europe en tant que traitement du cancer du sein avancé. Par la suite la United States (US) Food and Drug Administration (FDA) l'a également approuvé pour cette même indication. (35)

Au fil des années les indications se sont précisées. En 2004, les US l'ont approuvé en tant que thérapie adjuvante à la suite d'un traitement de 5 ans au tamoxifène dans le cadre d'un cancer du sein chez la femme ménopausée. Il va alors est prescrit pour une durée de 2 ans en prévention d'une éventuelle récurrence. Le létrozole est également référencé par la FDA et l'AFMPS comme adjuvant à la suite d'une chirurgie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein à récepteurs

à œstrogènes positifs (ER+), ainsi que dans le cadre des cancers du sein métastasés. (36)

Les IA peuvent être utilisés off-label dans le cadre de l'infertilité en induisant l'ovulation. (37)

Ces dernières années, des études ont appuyé un potentiel intérêt des IA tel que le letrozole et l'anastrozole dans la prise en charge de l'endométriose après l'échec des stratégies classiques de traitement symptomatique.

6.1.2 Propriétés physico-chimiques

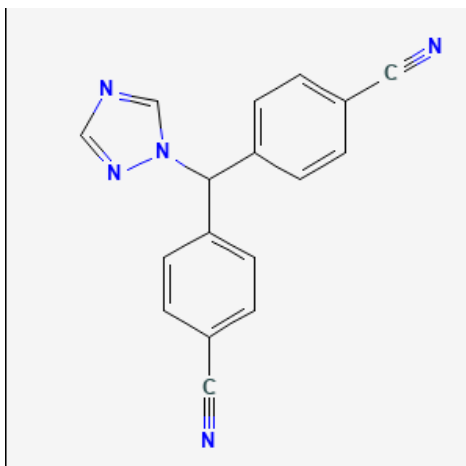


Figure 13 : Structure du letrozole (38)

Propriétés physico-chimiques	
Formule chimique	C ₁₇ H ₁₁ N ₅
Masse moléculaire	285,3 g/mol
Pka (base la plus forte)	1,89
LogP	2,5
Polar Surface Area (PSA)	78,29 Å ²
Demi-vie (T _{1/2})	Environ 42 heures

Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques du letrozole (39)

La structure du letrozole est relativement simple et petite. Il possède un caractère plutôt lipophile au vu de son LogP (2,5) et de sa PSA (78,29 Å²). Il passe la barrière hémato-encéphalique. En effet, un logP bas ainsi qu'une valeur de PSA inférieure à 90 Å² sont des

critères favorisant la perméabilité de celle-ci.

6.1.3 Pharmacodynamie

Les IA tels que le letrozole ou l'anastrozole vont, comme décrit précédemment, empêcher la conversion des hormones androgéniques (testostérone, androstenedione) en hormones oestrogéniques (estradiol, estrone). Ils vont ainsi lier de manière compétitive la sous-unité cytochrome P450 de l'enzyme aromatase. Cette liaison va entraîner une diminution des taux d'œstrogènes dans tous les tissus où on retrouve l'aromatase. (40)

Ce blocage de la conversion des androgènes en œstrogènes va également permettre d'empêcher le rétrocontrôle négatif de l'axe hypothalamo-hypophysaire et ainsi permettre une augmentation de la libération de FSH. De plus, les taux accrus d'androgènes induits par l'administration d'IA augmenteraient la sensibilité folliculaire à la FSH, ce qui permettrait de jouer un rôle important dans les troubles de la fertilité par anovulation. (10)

Les IA de troisième génération tels que le letrozole et l'anastrozole sont des inhibiteurs non stéroïdiens (type II) de l'aromatase, ce qui signifie qu'ils ont un impact peu significatif sur le cortisol, l'aldostérone et la thyroxine. (35) Il existe également l'exémestane qui, lui, est un inhibiteur stéroïdien de l'aromatase (type I).

Ils sont également plus sélectifs que leurs prédécesseurs de première et deuxième génération, d'où leur intérêt thérapeutique plus important. (41)

6.1.4 Effets indésirables, contre-indications et interactions

- Effets indésirables

Les effets indésirables référencés ci-dessous sont le fruit des études cliniques ainsi que de la pharmacovigilance. Les plus fréquemment rencontrés sont : (36)

- L'hypercholestérolémie
- La dépression
- Les bouffées de chaleur
- L'hypertension
- Les arthralgies, les douleurs osseuses, l'ostéoporose

- La fatigue
- La prise de poids

On retrouve souvent ces différents effets chez les femmes ménopausées. Cela fait effectivement sens, car la ménopause correspond à une chute des hormones sexuelles féminines. Les IA, en inhibant la formation de l'estradiol et de l'estrone, miment en quelque sorte cet état et provoquent des effets indésirables similaires. En ce qui concerne les effets sur la densité osseuse ils peuvent être évités ou réduits grâce à une supplémentation en calcium et en vitamine D ou en bisphosphonates. (36)

• Contre-indications

On déconseille l'utilisation des IA chez les femmes pré-ménopausées sans une évaluation des taux sériques de l'hormone lutéinisante (LH), l'hormone folliculostimulante (FSH) ainsi que de l'estradiol, car ceux-ci sont incertains. Seules les femmes ménopausées peuvent se voir prescrire les IA¹. (36)

La grossesse et l'allaitement sont aussi des contre-indications.

• Interactions

À ce jour, on ne recense aucune interaction connue

7 Intérêt des IA dans la prise en charge de l'endométriose

L'endométriose est donc, comme mentionné précédemment, une maladie complexe qui peut être associée à différents symptômes tels que la douleur durant les règles et dans certains cas également en dehors des périodes de menstruations lors des rapports sexuels. Un autre trouble associé peut être l'infertilité chez les femmes en âge de procréer. Les IA pourraient être une piste de traitement particulièrement dans le cas des douleurs liées à cette affection.

En effet, des études ont pu mettre en lumière une potentielle efficacité des IA dans la prise en charge de la douleur chez la femme atteinte de la maladie.

¹ Il peut être prescrit off-label dans le cadre d'une infertilité par anovulation car il induit celle-ci

7.1 Douleurs liées à l'endométriose ; intérêt des IA

Un des symptômes particulièrement handicapant de l'endométriose est donc la douleur associée. En effet, la qualité de vie peut être, dans certains cas, diminuée de façon radicale chez les femmes atteintes.

Différents traitements peuvent alors être envisagés, mais dans certains cas les patientes ne répondent pas aux différents traitements proposés (42) (COC, Depo Provera, aGnrH), des études ont envisagé l'utilisation des IA pour diminuer la douleur et ainsi rendre ce symptôme moins débilant.

Il est essentiel de comprendre le rôle des œstrogènes et par conséquent celui de l'aromatase dans le mécanisme de la douleur associée à l'endométriose pour se rendre compte de l'impact qu'ont ceux-ci sur les femmes concernées.

Les sources principales d'œstrogènes sont les ovaires en majeure partie et, de façon minoritaire, des tissus périphériques tels que le foie, les tissus adipeux, les surrénales et les seins. Dès la ménopause cette production chute drastiquement, car la source principale, les ovaires, n'en produit plus ou très peu.

Chez une personne atteinte d'endométriose on retrouve une activité de l'aromatase au niveau de l'endomètre qui est normalement absente chez les patientes saines. Les lésions ectopiques d'endométriose présentent aussi cette activité anormale. La conséquence principale de celle-ci est une augmentation des taux d'œstrogènes. (42)

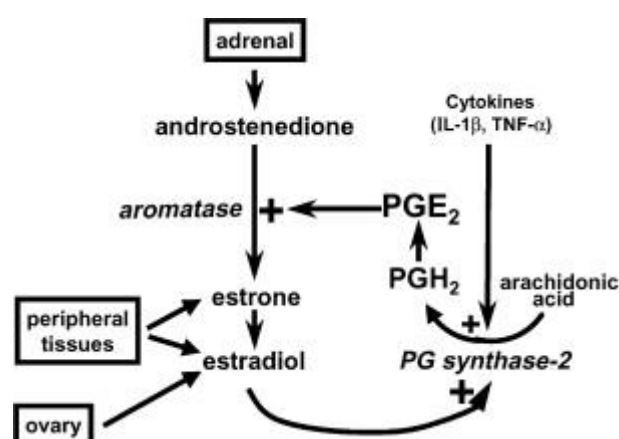


Figure 14 : Schéma de l'implication des oestrogènes dans la réponse inflammatoire (43)

L'androstenedione provenant des surrénales va être transformé en estrone via l'activité de l'aromatase. Les lésions induisent une inflammation continue donc une augmentation des

marqueurs inflammatoires et induisent également, comme mentionné ci-dessus une augmentation des taux œstrogéniques. Cela va mener à une activation de la COX-2 qui va ainsi produire des PGE2 (**Figure 14**). La PGE2 est le stimulateur le plus puissant de l'aromatase. Celle-ci va donc être responsables d'un feedback positif en augmentant l'activité de l'aromatase. On rentre alors dans un cercle vicieux.

En tenant compte du rôle de l'aromatase dans la maladie d'endométriose, on pourrait logiquement en déduire une utilité des IA dans ce cadre. Des études ont donc tenté d'approfondir le sujet et ainsi répondre à cette interrogation.

7.1.1 Utilisation des IA chez les femmes ménopausées

L'endométriose est déclarée chez les femmes en âge de procréer à la suite de plaintes liées à des douleurs pelviennes ou dans le cas de troubles de la fertilité chez celles-ci. Cette maladie est, comme déjà décrit précédemment, en partie liée aux menstruations rétrogrades qui peuvent mener à l'implantation ectopique de résidus d'endomètre au niveau de la cavité péritonéale. Le tout mêlé à un terrain pro-inflammatoire et une prédisposition génétique.

On pourrait croire que cette affection tendrait à disparaître au moment de la ménopause. Cependant, certaines femmes ménopausées présenteraient toujours des symptômes douloureux liés à l'endométriose. Malgré l'absence de menstruations, la douleur peut rester présente chez certaines de ces femmes (2,2%-4,8%) préalablement diagnostiquées. Il est donc essentiel de pouvoir proposer des traitements dans ces cas. (10)

Chez ces patientes, les traitements chirurgicaux restent la première ligne thérapeutique, car les implants ectopiques peuvent devenir malins et déboucher sur un potentiel cancer. (44) Cependant, la chirurgie est souvent suivie d'une récurrence de la maladie et certaines patientes ne sont pas éligibles à ce genre d'intervention. Un arsenal thérapeutique est donc à prévoir dans ces circonstances. Après un échec des traitements de première ligne tels que la prise d'un progestatif ou d'un aGnRH, la place des IA dans la prise en charge thérapeutique peut être discutée. En effet, chez les patientes ménopausées, les œstrogènes sont produits en dehors des ovaires comme au niveau des tissus adipeux, de la peau, des glandes surrénales. Les IA pourraient donc avoir un potentiel effet bénéfique sur les symptômes œstrogènes dépendants de l'endométriose comme la douleur pelvienne chronique.

Les IA ont comme indication première le traitement du cancer du sein avancé à récepteurs oestrogéniques positifs chez les femmes ménopausées. Ils ne sont donc pas recommandés chez les femmes en âge de procréer, car ils induisent des effets indésirables plus importants que chez les femmes ménopausées. La prise d'IA chez les femmes non ménopausées pourrait également avoir un impact sur la santé cardiovasculaire de celles-ci. En effet, le pouvoir cardioprotecteur des œstrogènes pourrait potentiellement être entaché sur le long terme après administration d'un IA sur une longue période chez ces femmes. (45)

La première référence à l'utilisation des IA dans le cadre de la prise en charge de l'endométriose date de 1997. Ce rapport de cas expose le cas d'une femme de 57 ans ménopausée atteinte d'une forme sévère et récurrente de la maladie. Après avoir évalué les paramètres densitométriques osseux, la patiente a pu bénéficier d'un traitement via anastrozole. A la fin de l'étude, les résultats se sont révélés plutôt encourageants. En effet, la patiente a rapporté une disparition de la douleur. Une diminution significative de la taille des lésions a également pu être observée. Cependant, on a remarqué une légère perte de densité osseuse chez la patiente en fin de traitement.

Depuis ce rapport de cas, d'autres articles ont été publiés à ce sujet.

Différents rapports de cas (46) (47) (48) (49) (50) ont rapporté des résultats probants quant à l'administration de letrozole chez des femmes ménopausées. Dans tous les cas, les patientes avaient subi des tests densitométriques osseux pour vérifier qu'elles étaient bien dans des valeurs acceptables avant le début de l'essai.

Les dosages d'IA administrés étaient ceux d'une indication classique (letrozole 2,5mg/jour) avec, comme traitement préventif contre l'ostéoporose, de la Vitamine D, du calcium ainsi que des bisphosphonates. Chacune des patientes avait subi soit une chirurgie, soit un traitement préalable via aGnRH, ou un progestatif. Ces différents traitements avaient malheureusement échoué ou dans le cas de la chirurgie, les symptômes ont récidivé.

Dans chacun de ces articles, on a pu noter une diminution des douleurs ressenties chez les patientes, une diminution de la taille des implants ectopiques d'endométriose ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie de celles-ci. Une légère diminution de la densité osseuse a pu être observée mais sans incidence sur le risque de fracture ou le développement d'ostéoporose.

Il existe cependant très peu de données concernant la récurrence des symptômes.

7.1.1.1 Fiabilité des informations

Comme décrit ci-dessus, les différents articles étaient des rapports de cas. Il s'agit donc du type d'écrit possédant le plus faible niveau de confiance en statistique. De nombreux biais peuvent être présents dans ce genre de rapports. Ils ont l'avantage de mettre en évidence un phénomène et peuvent ainsi mener à des études plus approfondies pour affirmer ou infirmer une thèse. Dans ce cas précis, il n'existe pas d'études cliniques permettant de mettre en évidence une réelle corrélation statistiquement significative entre l'utilisation des IA sur les femmes ménopausées et la diminution des symptômes douloureux, l'amélioration de la qualité de vie ou la diminution de la taille des implants ectopiques liés à l'endométriose.

Les résultats sont certes encourageants, mais il est nécessaire d'approfondir la question via des études cliniques sur un plus grand nombre de personnes.

7.1.2 Effets indésirables des IA utilisés seuls sur la densité osseuse

Un des effets indésirables le plus grave lors de l'utilisation des IA est la perte de densité osseuse qui peut mener à un risque accru de fracture voire de développer de l'ostéoporose. C'est pourquoi lorsque l'on envisage de débiter ce genre de traitement on doit préalablement évaluer les paramètres osseux pour s'assurer que la personne est, au départ, dans les limites acceptables de densité en fonction de son âge. C'est d'autant plus vrai dans le cas de l'instauration d'un traitement d'IA chez une femme ménopausée, car la densité osseuse a déjà tendance à diminuer à cause de la chute des taux d'œstrogènes. En effet, les œstrogènes ont un rôle important dans le processus de construction et de minéralisation osseuse. (51)

<u>Effets des œstrogènes sur les ostéoblastes</u>	<u>Effets des œstrogènes sur les ostéoclastes</u>
Stimule la prolifération	Réduit les capacités de résorption
Réduit la réponse AMP cyclique	Réduit l'expression des gènes lysosomiaux à l'hormone parathyroïdienne
Stimule l'expression de : <ul style="list-style-type: none">• La phosphatase alcaline• L'insulin-like growth factor• Le collagène• Le transforming growth factor	Réduit l'expression du complexe Fos-Jun

Réduit l'expression de : <ul style="list-style-type: none"> • L'IL-6 • L'IL-1 • Le TNF 	
---	--

Tableau 3 : Rôles des œstrogènes sur les cellules osseuses (51)

Les différents rôles des œstrogènes sur les cellules osseuses sont repris dans le **Tableau 3**. On peut donc dire que leur action est double en stimulant d'une part les ostéoblastes, qui permettent la synthèse de la matrice osseuse, et d'autre part en inhibant les ostéoclastes, qui quant à eux sont responsables de la destruction de cette matière osseuse. (51)

Ceci explique donc pourquoi lorsque l'on induit une chute des taux d'œstrogènes on induit également une diminution de la densité osseuse.

La mesure de la densité osseuse de la patiente est donc bel et bien un paramètre important à prendre en compte lorsque l'on envisage d'administrer des IA dans le cadre de la prise en charge de l'endométriose. En effet, malgré les résultats relativement optimistes des IA sur les femmes en période de post ménopause il existe néanmoins un point d'attention particulière à ne pas négliger. Certains facteurs de risque sont également importants à identifier tels que :

- Faible indice de masse corporelle (IMC)
- Tabagisme
- Antécédents familiaux ou personnels de fractures pouvant avoir été causées par l'ostéoporose
- Une corticothérapie qui a comme effet indésirable une potentielle fragilisation osseuse
- Ménopause précoce

Dans la plupart des études, les patientes atteintes d'ostéoporose ou présentant une densité osseuse trop faible par rapport aux normes sont exclues. Une surveillance régulière lors de l'instauration du traitement semble judicieuse.

D'après les résultats de plusieurs études, la perte osseuse due aux IA peut aller de 2 % à 11 % (52) (53)

Pour éviter une perte trop importante, les patientes recevant un IA vont systématiquement être

supplémentées en calcium et en vitamine D comme traitement préventif contre l'ostéoporose. Un suivi clinique régulier déterminera s'il est nécessaire d'ajouter des bisphosphonates tel que l'alendronate pour permettre une protection supplémentaire contre la perte osseuse.

Toutes les études s'accordent sur le fait qu'il faudrait approfondir les recherches sur ce point en collectant d'autres données et en suivant les patientes après la fin du traitement pour pouvoir déterminer le réel impact des IA sur la densité osseuse. L'administration d'IA reste à ce jour une option de traitement à court terme, car les données d'innocuité au long terme ne sont pas suffisantes.

7.1.3 Utilisation des IA chez les femmes en âge de procréer

7.1.3.1 Les IA administrés seuls

En ce qui concerne les femmes en âge de procréer, les traitements de première ligne tels que cités précédemment sont en général assez efficaces. Cependant, il arrive qu'ils n'entraînent pas d'améliorations ou qu'ils soient mal tolérés chez les patientes. Lorsque ces cas de figure se présentent, il est primordial de pouvoir proposer des alternatives. Ces traitements sont, la plupart du temps, inefficaces lorsque la patiente est atteinte d'une forme particulièrement agressive de la maladie. Différentes nouvelles options sont actuellement testées dans des études cliniques telles que les antagonistes de la GnRH (exemple : élagolix (54)) ou les IA de troisième génération.

Nous allons ici nous intéresser à ces derniers dans le cadre de la prise en charge d'une endométriose douloureuse chez les femmes non ménopausées.

Diverses études ont été menées pour tenter de trouver une réelle corrélation entre la prise d'IA et la diminution des symptômes douloureux liés à l'endométriose. Il est également question de déterminer son innocuité chez ce type de patientes, car comme décrit précédemment, les IA ne sont à priori pas conseillés chez les femmes en âge de procréer. En effet, ceux-ci pourraient causer des effets indésirables plus conséquents que chez les femmes ménopausées, ils sont donc souvent mal tolérés.

D'après la plupart des études, on pourrait observer une diminution de la douleur pelvienne chronique (55) (56), des dysménorrhées (57) ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie chez les patientes ayant reçu un IA. (58) Cependant, les données concernant les effets indésirables

ainsi que le suivi post-traitement sont relativement insuffisantes.

Une étude clinique prospective randomisée comparait la prise d'IA seul avec la prise d'un autre traitement hormonal (aGnRH), un groupe « contrôle » ne recevait aucun traitement. (59)

En ce qui concerne cette étude, aucune différence significative au niveau de l'amélioration des symptômes et de la qualité de vie n'a pu être rapportée. Le groupe letrozole avait un taux de récurrence légèrement plus élevé que les 2 autres groupes. Cette différence n'est cependant pas statistiquement significative. Une des raisons qui pourrait expliquer ce manque de résultats est la durée extrêmement courte de l'étude clinique. En effet, les patientes de chaque groupe ont été traitées durant seulement 2 mois.

La place des IA administrés seuls reste incertaine d'après les études citées précédemment. En effet, il existe très peu de données concernant le suivi post-traitement des patientes, les effets indésirables ne sont pas toujours spécifiés, la perte de densité osseuse n'est cependant pas réellement prouvée. Il existe une légère baisse de celle-ci, mais pas statistiquement significative. Les patientes de chaque étude se sont vues administrer de la vitamine D ainsi que du calcium durant toute la durée du traitement pour tenter de diminuer l'impact du traitement sur la densité osseuse.

Au vu du peu d'informations recueillies à ce sujet, on ne peut pas conclure en un intérêt majeur de ce traitement par rapport aux autres déjà existants. D'autres études doivent être menées pour pouvoir déterminer le potentiel rôle des IA utilisés seuls dans la prise en charge des douleurs liées à l'endométriose. Il est nécessaire de collecter des données supplémentaires quant à l'innocuité, le potentiel impact positif de ce traitement, ainsi que les taux de récurrence de la maladie à la suite de cette prise d'IA.

Il est important d'être capable de déterminer la balance bénéfice risque chez ces patientes.

7.1.4 Les IA associés à des traitements hormonaux

7.1.4.1 Les IA en association avec un œstroprogestatif

Comme décrit précédemment, les IA sont une potentielle alternative dans la prise en charge de

la douleur liée à l'endométriose, mais leurs effets indésirables peuvent être une source de non-compliance pour les patientes. En effet, l'administration de ce médicament va mener à une chute des taux d'œstrogènes allant de 1 % à 10 % ce qui entraîne des effets tels que des bouffées de chaleur, une sécheresse vaginale, une perte de densité osseuse ...

D'après certaines études, un moyen pour éviter certains de ces effets indésirables pourrait être l'association à d'autres traitements hormonaux.

Une de ces options d'association est la prise concomitante d'un œstroprogestatif. Cette association permettrait de diminuer ou empêcher la perte osseuse due à l'utilisation des IA seuls au long terme. En effet, l'ajout d'une pilule contraceptive prise en continu permettrait de réintroduire une peu d'œstrogènes chez la patiente sous traitement à base d'un IA. La prise d'une COC aurait un effet « add-back », c'est-à-dire qu'elle permet d'éviter les effets indésirables liés à la chute des taux d'œstrogènes comme la perte de densité osseuse principalement. Cette prise peut également être couplée à la prise de calcium ainsi que de vitamine D. Les bisphosphonates sont déconseillés chez les patientes non ménopausées. (60) (61)

Un autre rôle de l'association à un traitement hormonal tel qu'une COC prise en continu va être d'empêcher l'apparition des menstruations et ainsi de ne plus retrouver le phénomène de menstruations rétrogrades.

Une étude prospective de phase 2 mise en place par la FDA et datant de 2005 a évalué différents paramètres concernant la prise d'IA couplée à un œstroprogestatif. (62) Ces différents paramètres étant :

- La réduction de la douleur pelvienne chronique
- L'amélioration de la qualité de vie
- La perte de densité osseuse
- Monitoring des paramètres sanguins, rénaux et hépatiques

Après établissement des critères d'exclusion, 15 femmes ont participé à cette étude. Elles ont chacune reçu 1 mg/jour d'anastrozole + 20µg d'éthinylestradiol/0,1mg de lévonorgestrel pendant une période de 6 mois.

La douleur étant évaluée par une échelle allant de 0 (pas de douleur) à 10 (douleur extrême) on a pu observer une baisse significative de la douleur passant d'un score médian de 8,24 à 3,20

ce qui correspond à une baisse de 55 % après 6 mois de traitement. 14 des 15 femmes ont rapporté une diminution de la douleur pelvienne chronique après seulement un mois, cette baisse s'est encore accentuée jusqu'à la fin du traitement. On a également pu noter qu'il pouvait parfois y avoir une exacerbation des douleurs lors des métrorragies (saignements hors des périodes de menstruations).

En ce qui concerne la densité osseuse des patientes après 6 mois de traitement, on a pu observer une légère augmentation non statistiquement significative de celle-ci.

Aucun changement négatif des paramètres sanguins, rénaux et hépatiques n'a pu être relevé.

En 2012, Pavone et Bulun (60) ont, quant à eux, publié un article sur les différents traitements existants dans le cadre de l'endométriose. Concernant l'association IA/oestroprogestatif, ils ont pu rassembler des données provenant de différentes études dont celle décrite ci-dessus. Une seconde étude a été réalisée sur 5 femmes en âge de procréer atteintes d'une forme récurrente de la maladie et présentant des douleurs pelviennes chroniques. Les patientes avaient précédemment été traitées via chirurgie et traitements hormonaux, mais n'avaient vu aucune amélioration. Durant l'étude, celles-ci se sont vues administrer quotidiennement 2,5mg de letrozole ainsi que 0,15mg de désogestrel et 0,03mg d'éthinylestradiol pendant 6 mois. On a pu noter une diminution de la taille des lésions d'endométriose via échographie. Une réduction a été notée dès le troisième mois de traitement. Les douleurs pelviennes ont significativement diminué chez toutes les participantes. Enfin, aucune perte de densité osseuse n'a été observée.

La conclusion tirée par les chercheurs de cette étude est que les résultats sont encourageants concernant la réduction de la douleur et de la taille des lésions sans entraîner une modification de la densité osseuse. Cependant, cette option de traitement mériterait d'être approfondie via d'autres études qui prendraient en compte les effets sur le long terme après arrêt du traitement (réduction constante de la douleur, récurrence de cette douleur ...).

D'autres recherches doivent encore être effectuées pour pouvoir conclure en un réel intérêt de ce traitement.

7.1.4.2 Les IA en association avec un progestatif

Une autre option d'association aux IA est la prise concomitante d'un progestatif seul tels que l'acétate de noréthistérone ou le désogestrel. Les progestatifs sont généralement utilisés dans les pilules contraceptives. On retrouve les pilules oestroprogestatives et les pilules contenant

uniquement un progestatif. En effet, le rôle du progestatif est d'épaissir la glaire cervicale, ainsi que de réduire l'épaisseur de l'endomètre pour le rendre « impropre à la nidation ». Suivant le progestatif il peut également avoir pour effet de bloquer l'ovulation (désogestrel). Cela entraîne donc une disparition des règles chez la patiente. L'acétate de noréthistérone est également associé à une aménorrhée. Ce type de pilule contraceptive est généralement utilisé chez les patientes présentant un risque cardiovasculaire élevé.

Il s'agit de l'association la plus documentée et celle dont les résultats semblent les plus prometteurs. En effet, diverses études rapportent une amélioration au niveau des symptômes douloureux, de la qualité de vie en général ainsi qu'une réduction visible et significative de la taille des lésions. On remarque également un moindre impact sur la densité osseuse par rapport aux autres associations. Ce dernier point est particulièrement intéressant, car, comme dit précédemment, il s'agit de l'effet indésirable le plus grave. On a également pu remarquer que les patientes ressentaient moins de bouffées de chaleur lors de la prise d'un progestatif combiné à un IA. Cependant, la récurrence des symptômes reste un point non résolu via cette association. Les symptômes douloureux réapparaîtraient après quelques mois d'arrêt de traitement. (63) (64)

Une revue systématique datant de 2023, recense les résultats des différentes revues systématiques et revues narratives existantes à ce jour. Cette revue systématique portant sur « L'utilisation des IA dans le traitement de l'endométriose » avait pour but de trier toutes les informations à ce sujet et ainsi combiner les résultats les plus fiables. (65)

En comparant tous ces résultats, la revue a pu mettre en évidence que l'association d'un IA à un progestatif était le traitement le plus efficace parmi toutes les autres options. En particulier l'association à l'acétate de noréthistérone. En effet, celle-ci démontre une plus-value par rapport aux autres traitements.

Dans cette revue, il était fait mention d'une étude sur des femmes non ménopausées à qui on avait administré du letrozole ainsi que du desogestrel. Cette étude a dû être interrompue, car toutes les patientes ont développé un kyste ovarien. L'innocuité de cette association reste donc un point d'attention particulière. Depuis, aucune autre étude n'a utilisé cette association. Il est donc nécessaire, à l'avenir, de déterminer si cet effet indésirable est réellement dû au désogestrel.

La conclusion de cette étude fait état d'un potentiel intérêt de l'association de letrozole (2,5mg/jour) avec l'acétate de noréthistérone (2,5mg/jour) sur une durée de 6 mois. Une prise de calcium et de vitamine D est recommandée durant toute la durée du traitement. Il semblerait que cette option de traitement présente un réel intérêt dans le cadre du traitement de la douleur liée à l'endométriose chez les femmes non ménopausées. Il ne s'agirait pas de prendre ce traitement en première ligne thérapeutique, mais bien de proposer une option supplémentaire en cas d'échec des traitements classiques (COC, progestatif seul, aGnRH) ainsi que de la chirurgie.

La revue conclu également par l'importance de mener d'autres études randomisées complémentaires afin d'étayer le sujet et ainsi déterminer la place de cette association dans l'arsenal thérapeutique. Différents paramètres doivent encore être définis tels que le mode d'administration le plus approprié ainsi que la durée de traitement optimale pour ce traitement.

7.1.4.3 Les IA en association avec un analogue de la GnRH

L'association d'un IA à un aGnRH va également permettre un blocage ovarien et donc permettre une absence de menstruations.

Différentes sources scientifiques ont comparé l'effet de la prise d'un aGnRH seul à celui de l'association IA/aGnRH. Toutes s'accordent sur le fait qu'on peut observer de meilleures améliorations au niveau des différents symptômes douloureux (dysménorrhée, dyspareunie, douleurs pelviennes chroniques) dans les groupes qui se voient administrer l'association plutôt que dans le groupe sous monothérapie. On recense également moins d'effets indésirables sévères et une récurrence moins élevée et plus lointaine dans le temps après arrêt du traitement.

Une étude prospective randomisée traitant de l'association d'un IA à un aGnRH contre l'administration d'un aGnRH seul sur des patientes atteintes d'endométriose sévère ayant subi un traitement chirurgical a été réalisée en 2009. (66) Ce traitement étalé sur une période de 6 mois a permis de faire différentes observations. Tout d'abord, le temps avant récurrence pour le groupe de l'association était plus important que chez le groupe aGnRH seul. Sur une période de suivi de 24 mois, le premier groupe (IA/aGnRH) a obtenu un taux de 54,7 % de non-récurrence contre 10,4 % pour l'autre groupe. Cependant, on a pu observer une baisse de la densité osseuse des participantes significativement plus importante dans le groupe traité via l'association. Cette diminution s'est maintenue durant les mois post-traitement. Néanmoins, aucune patiente n'a été déclarée ostéopénique ou atteinte d'ostéoporose.

L'intérêt de cette association dans le futur semble inférieur à l'administration d'un IA avec un progestatif. En effet, en comparant les différents résultats décrits dans la littérature on a pu mettre en évidence un plus grand intérêt de l'association comprenant le progestatif. Les effets indésirables rapportés étaient moins importants en particulier la baisse de densité osseuse. Cette option ainsi que l'association des IA à une COC sont de plus moins coûteuses et plus faciles à administrer en pratique.

8 Avis personnel

Après avoir rassemblé toutes ces informations sur la potentielle place des IA dans la prise en charge de l'endométriose, je pourrais mettre en évidence certaines conclusions sur le sujet.

Tout d'abord, à mon sens, malgré le peu d'études pertinentes sur l'effet des IA utilisés seuls chez les femmes ménopausées, il est possible qu'il y ait un réel impact positif sur ce type de patientes. Étant donné que la production d'œstrogènes est essentiellement extra-ovarienne et plus particulièrement, dans le cas de l'endométriose, produite via les implants ectopiques. Cette option thérapeutique pourrait se révéler prometteuse. Cependant, le manque d'études récentes sur le sujet pousse à croire qu'il n'y pas d'intérêt des chercheurs concernant cette utilisation des IA. En effet, les mécanismes précis liés au développement de la maladie n'étant pas encore totalement élucidés, l'implication de l'aromatase pourrait être remise en question. Une étude belge aurait démontré que la place de l'aromatase dans la physiopathologie de la maladie ne serait pas aussi importante que ce qu'il n'y paraît. (67)

Cette étude conclu par un manque d'études qualitatives sur l'intérêt réel des IA dans la prise en charge de l'endométriose, qui pourraient affirmer ou infirmer leur potentielle place.

Ensuite, concernant leur place dans l'arsenal thérapeutique chez les femmes non ménopausées, les associations restent les options qui rassemblent le plus de données concluantes. L'association à un contraceptif tel qu'un oestroprogestatif ou un progestatif seul pris en continu ou encore la combinaison à un aGnRH permettent un blocage ovarien et donc une absence de menstruations. La chute d'œstrogènes induite par les IA amène des effets indésirables assez conséquents (bouffées de chaleur, maux de tête, baisse de libido, perte de densité osseuse...). L'avantage de l'association à un oestroprogestatif est l'effet « add-back » discuté précédemment. En effet, l'ajout de petites quantités d'œstrogènes permet de maintenir les effets de ceux-ci et d'éviter les effets indésirables les plus graves comme la perte de densité osseuse. Cette option paraît donc plus avantageuse que les 2 autres.

Il existe cependant des résultats tout aussi intéressants sur la prise d'un progestatif seul. L'effet

« add-back » n'est pas réellement présent mais on ne remarque pas plus d'effets indésirables dans le cadre de cette association.

Dans chacune des études abordant la prise concomitante d'un IA à un oestroprogestatif ou un progestatif seul ou encore à un aGnRH, les participantes recevaient de la vitamine D ainsi que du calcium. Il est possible que cet ajout au traitement ait un effet positif sur la perte de densité osseuse.

La courte période de traitement (6 mois à 12 mois) pourrait également expliquer le faible impact osseux chez les femmes ayant participé aux études.

Des 3 associations, celle qui comporterait le plus d'effets indésirables serait celle comprenant la prise d'un aGnRH. Celle-ci pourrait donc être écartée par rapport aux 2 autres. Le mode d'administration et le coût de ce traitement sont également des facteurs à prendre en compte.

Il paraît donc important de pousser les recherches sur le sujet pour déterminer l'impact d'un traitement plus long, la possibilité de répéter le traitement, l'association la plus avantageuse au niveau des résultats sur la douleur ainsi que les effets sur la densité osseuse.

9 Conclusion

L'endométriose est une affection touchant une partie non négligeable de la population mondiale féminine. Elle reste néanmoins un défi en termes de traitement, car aucun de ceux utilisés jusqu'à présent ne permet une rémission totale de celle-ci. La stratégie thérapeutique actuelle permet non pas une guérison, mais une action sur les symptômes principaux associés tels que la douleur et les troubles de la fertilité.

Il existe un arsenal thérapeutique assez étayé dans le cadre de la gestion de la douleur liée à l'endométriose. Le principal axe étant basé sur des traitements hormonaux (COC, DIU, progestatifs, aGnRH). Cependant, il peut arriver que ces traitements ainsi que différentes chirurgies échouent sur certaines patientes avec une forme sévère et récidivante de la maladie. C'est pourquoi il est indispensable de trouver de nouvelles options dans ce genre de cas.

Une potentielle alternative serait les IA de troisième génération tels que le letrozole et l'anastrozole.

La question principale de ce mémoire était de **déterminer la place éventuelle des IA dans la prise en charge de l'endométriose**. Après analyse de différents articles concernant l'administration de letrozole ou anastrozole seul ou en association avec d'autres traitements

hormonaux. On a pu remarquer que sa place dans le cadre de l'endométriose était principalement autour de la gestion de la douleur ainsi que l'amélioration de la qualité de vie des patientes.

Des rapports de cas relatent la potentielle utilité des IA chez les femmes ménopausées. Cependant, le niveau de confiance statistique de ce genre d'article reste faible. Il est donc nécessaire de mener des études cliniques sur un nombre élevé de personnes pour pouvoir confirmer cette hypothèse. Ces futures études permettront également de déterminer l'innocuité et la durabilité de la réduction des douleurs, car il existe peu de données sur le suivi post-traitement.

Différentes associations aux IA pourraient avoir une place dans la prise en charge de l'endométriose douloureuse chez les femmes non ménopausées tels que :

- IA + une COC
- IA + un progestatif (principalement acétate de noréthistérone)
- IA + un aGnRH

Chacune de ces associations est couplée à la prise de vitamine D et de calcium pour limiter les effets sur la densité osseuse.

Parmi ces 3 options, une se distingue des 2 autres. Il s'agit de l'association à un progestatif. En effet, cette alternative semble rassembler le plus de résultats positifs quant aux symptômes douloureux et à l'amélioration de la qualité de vie des patientes. Elle entraîne également peu d'effets secondaires. Cependant, un approfondissement des recherches à ce sujet doit encore être mené. Des études cliniques doivent encore déterminer le dosage et la durée optimale du traitement, l'innocuité sur le long terme ainsi que la possibilité de se voir réadministrer ce traitement en cas de récurrence des symptômes.

En conclusion, il existe un réel intérêt des IA, principalement en association avec un progestatif, dans la prise en charge de l'endométriose, mais il est nécessaire de réaliser des études supplémentaires dans le but de rassembler plus de données. Malgré ces futurs résultats, ce traitement gardera une place limitée dans l'arsenal thérapeutique proposé dans cette affection au vu de son potentiel effet sur la densité osseuse.

10 Méthodologie

J'ai décidé de traiter de ce sujet, car l'endométriose est une maladie dont on parle de plus en plus. J'ai moi-même dans mon entourage des femmes atteintes qui doivent passer par un parcours du combattant pour gérer les douleurs et surtout les troubles de la fertilité. En tapant dans PubMed, Google Scholar ainsi que Cochrane les termes « endometriosis », « treatments » j'ai commencé à chercher quels étaient les traitements qui pouvaient être prometteurs dans le cadre de cette maladie. J'ai vu différents nouveaux traitements tels que les antagonistes de la GnRH, des immuno-modulateurs ainsi que les inhibiteurs de l'aromatase.

J'ai donc commencé à m'intéresser à la potentielle utilité des inhibiteurs de l'aromatase. Je suis ensuite tombée sur l'article « Effect of Letrozole on endometriosis-related pelvic pain ». L'étude m'a paru intéressante donc j'ai continué à investiguer dans ce sens.

Concernant la physiopathologie de la maladie, différents sites comme le site de l'INSERM, La Haute Autorité de Santé, la Clinique Liégeoise d'Endométriose m'ont aidé à comprendre les mécanismes de la maladie.

J'ai également consulté mes différents cours de baccalauréat et de master ainsi que le CBIP, PubChem, DrugBank,...

11 Annexes

Annexe 1 : Questionnaire EHP-30

ENDOMETRIOSIS HEALTH PROFILE QUESTIONNAIRE (EHP-30)

PART 1: CORE QUESTIONNAIRE

DURING THE LAST 4 WEEKS,
HOW OFTEN, BECAUSE OF YOUR ENDOMETRIOSIS, HAVE YOU...

	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
1. Been unable to go to social events because of the pain?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Been unable to do jobs around the home because of the pain?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Found it difficult to stand because of the pain?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Found it difficult to sit because of the pain?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Found it difficult to walk because of the pain?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Found it difficult to exercise or do the leisure activities you would like to do because of the pain?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Lost your appetite and/or been unable to eat because of the pain?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Please check that you have **ticked one box for each question** before moving onto the next page.

© Copyright, Isis Innovation Limited 2001. All Rights Reserved.
The authors, being Professor Crispin Jenkinson, Professor Stephen Kennedy and Dr. Georgina Jones, have asserted their moral rights.

**DURING THE LAST 4 WEEKS,
HOW OFTEN, BECAUSE OF YOUR ENDOMETRIOSIS, HAVE YOU...**

	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
8. Been unable to sleep properly because of the pain?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
9. Had to go to bed/lie down because of the pain?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Been unable to do the things you want to do because of the pain?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Felt unable to cope with the pain?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Generally felt unwell?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Felt frustrated because your symptoms are not getting better?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Felt frustrated because you are not able to control your symptoms?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Please check that you have **ticked one box for each question** before moving onto the next page.

DURING THE LAST 4 WEEKS,
HOW OFTEN, BECAUSE OF YOUR ENDOMETRIOSIS, HAVE YOU...

	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
15. Felt unable to forget your symptoms?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Felt as though your symptoms are ruling your life?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Felt your symptoms are taking away your life?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Felt depressed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Felt weepy/tearful?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Felt miserable?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Had mood swings?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Felt bad tempered or short tempered?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Please check that you have **ticked one box for each question** before moving onto the next page.

**DURING THE LAST 4 WEEKS,
HOW OFTEN, BECAUSE OF YOUR ENDOMETRIOSIS, HAVE YOU...**

	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
23. Felt violent or aggressive?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Felt unable to tell people how you feel?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Felt others do not understand what you are going through?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Felt as though others think you are moaning?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Felt alone?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Felt frustrated as you cannot always wear the clothes you would choose?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Felt your appearance has been affected?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Lacked confidence?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Please check that you have **ticked one box** for each question.

#Enzian

(Classification of Endometriosis)

PERITONEUM	OVARY	TUBE	DEEP ENDOMETRIOSIS			
<p>P Peritoneum</p> <p>■ Size of all disease</p>	<p>O Ovary</p> <p>■ One of all diseases</p> <p>left right</p>	<p>T Tubo-ovarian condition</p> <p>■ Adhesions ■ Motility ■ Patency test</p> <p>left right</p>	<p>A Deep/implant of uterus Vagina Pelvic sidewall/ovary</p> <p>■ Largest diameter</p>	<p>B Sacrotuberous lig., Cervical os/ovary Pelvic sidewall</p> <p>■ Largest diameter</p> <p>left right</p>	<p>C Ovarian</p> <p>■ Largest diameter</p>	<p>F_A Adhesions</p>
<p>P1 $\Sigma < 3$ cm</p>	<p>O1 $\Sigma < 3$ cm</p>	<p>T1 Pelvic sidewall</p>	<p>A1 < 1 cm</p>	<p>B1 < 1 cm</p>	<p>C1 < 1 cm</p>	<p>F_B Bladder</p>
<p>P2 $\Sigma 3-7$ cm</p>	<p>O2 $\Sigma 3-7$ cm</p>	<p>T2 Pelvic sidewall Uterus</p>	<p>A2 1-3 cm</p>	<p>B2 1-3 cm</p>	<p>C2 1-3 cm</p>	<p>F_I Intestines</p>
<p>P3 $\Sigma > 7$ cm</p>	<p>O3 $\Sigma > 7$ cm</p>	<p>T3 Pelvic sidewall Uterus Bladder, USL</p>	<p>A3 > 3 cm</p>	<p>B3 > 3 cm</p>	<p>C3 > 3 cm</p>	<p>F_U Uterus</p>
<p>F (Location)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diaphragm • Lung • Nerve 						

P _____
 O _____ / _____
 T _____ / _____
 A _____
 B _____ / _____
 C _____
 F _____ (Location)

m - ovary is missing
 x - intestine / not visible
 + or - - Patency test

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI) SURGERY FORM

LEAST FUNCTION (LF) SCORE AT CONCLUSION OF SURGERY

Score	Description		Left	Right
4	= Normal	Fallopian Tube	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3	= Mild Dysfunction	Fimbria	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2	= Moderate Dysfunction	Ovary	<input type="text"/>	<input type="text"/>
1	= Severe Dysfunction			
0	= Absent or Nonfunctional			

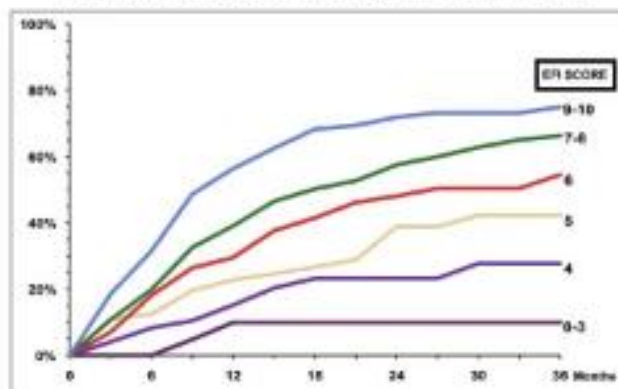
To calculate the LF score, add together the lowest score for the left side and the lowest score for the right side. If an ovary is absent on one side, the LF score is obtained by doubling the lowest score on the side with the ovary.

Lowest Score	<input type="text"/>	+	<input type="text"/>	=	<input style="border: 1px dashed black;" type="text"/>
	Left		Right		LF Score

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI)

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

ESTIMATED PERCENT PREGNANT BY EFI SCORE



Annexe 4 : Classification de l'AAGL

Superficial	Score
< 3 cm	2
≥ 3 cm	4
Vagina (muscularis)	Score
< 3 cm	5
≥ 3 cm	8
Left Ovary	Score
Superficial	2
< 3 cm	5
≥ 3 cm	7
Left Ureter	Score
Extrinsic	6
Intrinsic	8
Hydroureter	9
Left Fallopian Tube	Score
Slight serosal involvement /damage	2
Moderate immobility	4
Severe immobility	6
Complete obstruction	7
Cul-de-sac obliteration	Score
Partial	6
Complete	9
Rectum/ Sigmoid colon	Score
< 3 cm	7
≥ 3 cm	9
Rectovaginal septum	Score
Present	8



Retrocervical	Score
< 3 cm	5
≥ 3 cm	8
Bladder/ detrusor	Score
< 3 cm	5
≥ 3 cm	7
Right Ovary	Score
Superficial	2
< 3 cm	5
≥ 3 cm	7
Right Ureter	Score
Extrinsic	6
Intrinsic	8
Hydroureter	9
Right Fallopian Tube	Score
Slight serosal involvement /damage	2
Moderate immobility	4
Severe immobility	6
Complete obstruction	7
Small bowel/ Cecum	Score
< 3 cm	6
≥ 3 cm	8
Appendix	Score
Present	5

AAGL Endometriosis Stage	Total Score
Stage 1	≤8
Stage 2	9 to 15
Stage 3	16 to 21
Stage 4	>21

12 Bibliographie

1. Inserm [Internet]. [cité 11 mai 2022]. Endométriose · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/endometriose/>
2. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 19 oct 2022]. Prise en charge de l'endométriose. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2819733/fr/prise-en-charge-de-l-endometriose
3. Endométriose [Internet]. [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>
4. Saunders PTK, Horne AW. Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. *Cell*. mai 2021;184(11):2807-24.
5. inviTRA [Internet]. [cité 31 juill 2023]. Menstruations rétrogrades. Disponible sur: <https://www.invitra.fr/lendometriose/menstruation-retrograde/>
6. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and Pathophysiology of Endometriosis. *Fertil Steril*. sept 2012;98(3):10.1016/j.fertnstert.2012.06.029.
7. Liu Y, Zhang Z, Yang F, Wang H, Liang S, Wang H, et al. The role of endometrial stem cells in the pathogenesis of endometriosis and their application to its early diagnosis†. *Biol Reprod*. 26 mai 2020;102(6):1153-9.
8. Cycle menstruel. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 20 juill 2023]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Cycle_menstruel&oldid=202978825
9. Koninckx PR, Fernandes R, Ussia A, Schindler L, Wattiez A, Al-Suwaidi S, et al. Pathogenesis Based Diagnosis and Treatment of Endometriosis. *Front Endocrinol*. 25 nov 2021;12:745548.
10. Abu Hashim H. Potential role of aromatase inhibitors in the treatment of endometriosis. *Int J Womens Health*. 21 juill 2014;6:671-80.
11. Velho RV, Taube E, Sehouli J, Mechsner S. Neurogenic Inflammation in the Context of Endometriosis—What Do We Know? *Int J Mol Sci*. janv 2021;22(23):13102.
12. Lee SY, Koo YJ, Lee DH. Classification of endometriosis. *Yeungnam Univ J Med*. 7 août 2020;38(1):10-8.
13. News-Medical.net [Internet]. 2009 [cité 20 juill 2023]. What are the Ovaries? Disponible sur: <https://www.news-medical.net/health/The-Ovaries.aspx>
14. Roman H. Prise en charge d'une endométriose douloureuse. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. avr 2007;36(2):141-50.
15. Centre Liégeois d'Endométriose « Comment réaliser la mise au point ? [Internet]. [cité 26 oct 2022]. Disponible sur: <http://www.endometrioseliege.be/>
16. Masson E. EM-Consulte. [cité 26 oct 2022]. L'écho-endoscopie dans le diagnostic de l'endométriose digestive. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/101111/l-echo-endoscopie-dans-le-diagnostic-de-l-endometr>
17. Thomassin-Naggara I, Bendifallah S, Rousset P, Bazot M, Ballester M, Darai E. Performances et critères de qualité de l'IRM, du colo-scanner, de l'entéro IRM/CT pour le diagnostic d'endométriose pelvienne, RPC Endométriose CNGOF-HAS. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. 2018;46(3):177-84.
18. Urofrance | Endométriose : pourquoi consulter son urologue ? - Urofrance [Internet]. 2020 [cité 26 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/2020/08/24/endometriose-pourquoi-consulter-son-urologue/>
19. Centre Liégeois d'Endométriose « La chirurgie [Internet]. [cité 26 oct 2022]. Disponible sur:

<http://www.endometrioseliege.be/>

20. Carlyle D, Khader T, Lam D, Vadivelu N, Shiwlochan D, Yonghee C. Endometriosis Pain Management: a Review. *Curr Pain Headache Rep.* 15 juill 2020;24(9):49.
21. Maddern J, Grundy L, Castro J, Brierley SM. Pain in Endometriosis. *Front Cell Neurosci.* 2020;14:590823.
22. Mechanisms of pain in endometriosis | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 29 oct 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0301211516308247?token=391A6082306AE0E6B2017F40932D62CBB96DCBD941646EF1CEC9E0F1DE7456C68AE1E1C1B99A56325F9AD9BB5A9C912F&originRegion=eu-west-1&originCreation=20221029130016>
23. Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, Borini A. Endometriosis and infertility. *J Assist Reprod Genet.* août 2010;27(8):441-7.
24. Broi MGD, Ferriani RA, Navarro PA. Ethio-pathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assist Reprod.* 22 août 2019;23(3):273-80.
25. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am.* déc 2012;39(4):535-49.
26. Zanatta A, Rocha AM, Carvalho FM, Pereira RMA, Taylor HS, Motta ELA, et al. The role of the Hoxa10/HOXA10 gene in the etiology of endometriosis and its related infertility: a review. *J Assist Reprod Genet.* déc 2010;27(12):701-10.
27. Surgical treatment of different types of endometriosis: Comparison of major society guidelines and preferred clinical algorithms | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 20 oct 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1521693418300385?token=49D1C23704784889487404EA982AF24CE1F84749C9FF6F88772C32A4A2724F7A69A9B690ED61357CF5D40000BDC56BA&originRegion=eu-west-1&originCreation=20221020114041>
28. L'Avancée | Centre gynécologique médico-chirurgical | Aix-en-Provence [Internet]. [cité 12 juin 2023]. Douleur et endométriose l'Avancée Aix-en-Provence. Disponible sur: <https://www.centre-gynecologique-lavancee.com/specialites/douleurs-pelviennes/douleur-et-endometriose/>
29. Douleurs neuropathiques et nociceptives - Association Endométriose & Douleurs Neuro [Internet]. 2022 [cité 12 juin 2023]. Disponible sur: <https://endometrioseneuro.com/endometriose/douleurs-neuropathiques-et-nociceptives/>
30. Traitement de l'endométriose [Internet]. [cité 21 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/endometriose/traitement>
31. Medipedia [Internet]. [cité 22 juin 2023]. Les agonistes de la GnRH. Disponible sur: <https://medipedia.be/fr/fibrome-uterin/medicaments/les-agonistes-de-la-gnrh>
32. Elsevier. Elsevier Connect. [cité 28 juin 2023]. Infertilité et endométriose : quelle prise en charge ? Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/gyneco-sage-femme/infertilite-et-endometriose-quelle-prise-en-charge->
33. Infertilité et Endométriose [Internet]. 2021 [cité 28 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.aphp.fr/patient-public/endometriose/referentiels-endometriose/infertilite-et-endometriose>
34. ResearchGate [Internet]. [cité 21 juill 2023]. Schematic diagram of the reaction catalyzed by aromatase enzyme. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Schematic-diagram-of-the-reaction-catalyzed-by-aromatase-enzyme_fig1_51238230
35. Letrozole | drug | Britannica [Internet]. 2023 [cité 12 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.britannica.com/science/letrozole>

36. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 12 avr 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0309389.htm>
37. Femara (letrozole): Side effects, off-label infertility use, and more [Internet]. 2022 [cité 12 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/femara>
38. Letrozole [Internet]. [cité 12 avr 2023]. Disponible sur: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01006>
39. PubChem. Letrozole [Internet]. [cité 12 avr 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3902>
40. Almassinokiani F, Almasi A, Akbari P, Saberifard M. Effect of Letrozole on endometriosis-related pelvic pain. *Med J Islam Repub Iran*. 4 oct 2014;28:107.
41. Bhatnagar AS. The discovery and mechanism of action of letrozole. *Breast Cancer Res Treat*. 1 oct 2007;105(1):7-17.
42. Attar E, Bulun SE. Aromatase inhibitors: the next generation of therapeutics for endometriosis? *Fertil Steril*. 1 mai 2006;85(5):1307-18.
43. Zeitoun KM, Bulun SE. Aromatase: a key molecule in the pathophysiology of endometriosis and a therapeutic target. *Fertil Steril*. 1 déc 1999;72(6):961-9.
44. Brinton LA, Gridley G, Persson I, Baron J, Bergqvist A. Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. mars 1997;176(3):572-9.
45. Freedman OC, Verma S, Clemons MJ. Pre-menopausal breast cancer and aromatase inhibitors: treating a new generation of women. *Breast Cancer Res Treat*. 1 oct 2006;99(3):241-7.
46. Polyzos NP, Fatemi HM, Zavos A, Grimbizis G, Kyrou D, Velasco JG, et al. Aromatase inhibitors in post-menopausal endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 21 juin 2011;9:90.
47. Takayama K, Zeitoun K, Gunby RT, Sasano H, Carr BR, Bulun SE. Treatment of Severe Postmenopausal Endometriosis With an Aromatase Inhibitor 44Supported, in part, by an unrestricted research grant from the American Society for Reproductive Medicine and Organon, Inc. *Fertil Steril*. 1 avr 1998;69(4):709-13.
48. Fatemi HM, Al-Turki HA, Papanikolaou EG, Kosmas L, De Sutter P, Devroey P. Successful treatment of an aggressive recurrent post-menopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Reprod Biomed Online*. oct 2005;11(4):455-7.
49. Mousa NA, Bedaiwy MA, Casper RF. Aromatase Inhibitors in the Treatment of Severe Endometriosis. *Obstet Gynecol*. juin 2007;109(6):1421.
50. Bohrer J, Chen CCG, Falcone T. Persistent bilateral ureteral obstruction secondary to endometriosis despite treatment with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril*. nov 2008;90(5):2004.e7-9.
51. Vanacker JM, Bonnelye E, Fournier B, Laudet V. L'effet des œstrogènes sur l'os : une histoire de famille. 15.
52. Eastell R, Hannon RA, Cuzick J, Dowsett M, Clack G, Adams JE. Effect of an Aromatase Inhibitor on BMD and Bone Turnover Markers: 2-Year Results of the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trial (18233230). *J Bone Miner Res*. 2006;21(8):1215-23.
53. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *The Lancet*. 6 août 2005;366(9484):455-62.
54. L'élagolix, un antagoniste de la GnRH efficace sur les douleurs de l'endométriose | Univadis [Internet]. [cité 20 juill 2023]. L'élagolix, un antagoniste de la GnRH efficace sur les douleurs de l'endométriose. Disponible sur: <https://www.univadis.fr/viewarticle/l-elagolix-un-antagoniste-de-la-gnrh-efficace-sur-les-douleurs-de-l-endometriose-533805>

55. Verma A, Konje JC. Successful treatment of refractory endometriosis-related chronic pelvic pain with aromatase inhibitors in premenopausal patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1 avr 2009;143(2):112-5.
56. Shippen ER, West WJ. Successful treatment of severe endometriosis in two premenopausal women with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril.* mai 2004;81(5):1395-8.
57. 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.* oct 2005;84(4):1033-6.
58. Madny EH. Efficacy of letrozole in treatment of endometriosis-related pain. *Middle East Fertil Soc J.* 1 mars 2014;19(1):64-8.
59. Alborzi S, Hamed 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.* juill 2011;284(1):105-10.
60. Pavone ME, Bulun SE. Aromatase inhibitors for the treatment of endometriosis. *Fertil Steril.* déc 2012;98(6):1370-9.
61. Cohen A. Should bisphosphonates be used in premenopausal women? *Maturitas.* 1 mai 2010;66(1):3-4.
62. Amsterdam LL, Gentry W, Jobanputra S, Wolf M, Rubin SD, Bulun SE. Anastrozole and oral contraceptives: a novel treatment for endometriosis. *Fertil Steril.* août 2005;84(2):300-4.
63. 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.* févr 2004;81(2):290-6.
64. 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.* juin 2010;150(2):199-202.
65. A Systematic Review of Systematic Reviews on the Use of Aromatase Inhibitors for the Treatment of Endometriosis: The Evidence to Date [Internet]. [cité 26 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.2147/DDDT.S315726?needAccess=true&role=button>
66. 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.* janv 2004;19(1):160-7.
67. Colette S, Donnez J. Are aromatase inhibitors effective in endometriosis treatment? *Expert Opin Investig Drugs.* 1 juill 2011;20(7):917-31.

L'endométriose est une affection gynécologique inflammatoire chronique qui touche 10% des femmes en âge de procréer. Les principaux symptômes associés sont des douleurs pelviennes chroniques et des troubles de la fertilité. Il n'existe actuellement pas de traitement curatif, le traitement est uniquement symptomatique. Un arsenal thérapeutique a été mis en place pour traiter les douleurs chroniques mais dans le cas d'un échec de ces différents traitements il est essentiel de pouvoir proposer des alternatives.

L'aromatase a un rôle important à jouer dans la douleur associée à l'endométriose. Les inhibiteurs de l'aromatase pourraient donc être une option supplémentaire de traitement de cette douleur.

L'objectif de ce mémoire est de déterminer la place des inhibiteurs de l'aromatase dans la prise en charge de l'endométriose. Pour se faire, différents points seront abordés tels que la physiopathologie de la maladie, l'origine des douleurs et des troubles de la fertilité qui lui sont associés ainsi que les traitements actuels. Un focus sera ensuite réalisé sur les inhibiteurs de l'aromatase comprenant leur pharmacodynamie et leur intérêt dans la prise en charge de la douleur. Les résultats de différentes études seront détaillés dans le but de répondre à la question de départ.

Endometriosis is a chronic gynecological inflammatory condition that affects 10% of women of reproductive age. The main associated symptoms are chronic pelvic pain and fertility issues. Currently, there is no curative treatment, and the treatment is only symptomatic. A therapeutic arsenal has been developed to treat chronic pain, but in case of failure of these different treatments, it is essential to be able to offer alternatives.

Aromatase plays an important role in the pain associated with endometriosis. Aromatase inhibitors could, therefore, be an additional treatment option for this pain.

The objective of this thesis is to determine the role of aromatase inhibitors in the management of endometriosis. To do this, various points will be addressed, such as the pathophysiology of the disease, the origin of the associated pain and fertility disorders, as well as current treatments. A focus will then be made on aromatase inhibitors, including their pharmacodynamics and their relevance in pain management. The results of different studies will be detailed in order to answer the initial question.

