

L'ENDOMETRIOSE DE L'ADOLESCENTE

Alain AUDEBERT

IGF-35, rue Turenne-33000 Bordeaux

INTRODUCTION

L'endométriose n'épargne pas l'adolescente, la première description remonte d'ailleurs à plus de 50 années (1). Depuis, de plus en plus de publications ont démontré sa grande fréquence dans les populations explorées, essentiellement pour algies pelviennes ou kyste de l'ovaire. Si l'incidence de l'endométriose n'est pas connue pour l'ensemble des adolescentes, de nombreux arguments laissent penser qu'elle est probablement aussi fréquente que chez les femmes plus âgées, à condition que suffisamment de menstruations aient eu lieu.

Il s'agit par ailleurs d'une situation dont l'étude est du plus grand intérêt, car elle focalise tous les enjeux de cette affection, avec une plus grande acuité encore.

Il paraît utile d'aborder les aspects les plus caractéristiques, à la lumière des diverses publications et de notre expérience (2, 3).

DONNES EPIDEMIOLOGIQUES

On ne dispose de données permettant de connaître l'incidence de l'endométriose pour l'ensemble des adolescentes, comme d'ailleurs pour les adultes. Seules les formes symptomatiques sont diagnostiquées, car justifiant la pratique d'une cœlioscopie. Néanmoins, Meigs a rapporté une prévalence de 6 % (4).

Les douleurs constituent la raison principale conduisant à pratiquer cette investigation.

Nous avons rappelé sur le tableau 1, les principales publications depuis 1980, en sachant que dans plusieurs publications la limite supérieure de l'âge pour les inclusions peut atteindre 21 ans. Pour la majorité des auteurs, les limites d'âges retenues habituellement pour les adolescentes sont de 11 et 19 ans.

En cas de d'algies pelviennes ou de dysménorrhées rebelles aux traitements, les fréquences rapportées varient de 19 à près de 70 %. Dans une cohorte importante comprenant de 282 adolescentes présentant des douleurs pelviennes chroniques, la prévalence de l'endométriose est de 45 % (5). Si l'on considère les douleurs pelviennes rebelles au traitement conventionnel, l'incidence est encore plus élevée atteignant 70 % (6, 7)

L'âge moyen est en général proche de 17-18 ans (8). Dans notre série personnelle, 85 % des adolescentes présentant une endométriose étaient âgées de plus de 17 ans (3). On constate une augmentation de l'incidence avec l'âge : de 11 à 13 ans, elle est de 13 %, et elle atteint 54% dans la tranche d'âges 20-21 ans (7).

Ces données permettent de penser que l'endométriose est probablement aussi fréquente à partir de 17-18 ans, que chez les femmes âgées de 20 à 25 ans en cas de douleur pelvienne chronique.

Tableau 1. Incidence de l'endométriose chez des adolescentes soumises à une coelioscopie, en général pour algies pelviennes ou dysménorrhées sévères.

Auteur	Année	Symptômes	N.de cas	endométriose	%
Goldstein(9)	1980	Algies chroniques	140	66	47
Chatman(10)	1982	Algies pelviennes	43	27	65
Wolfman(11)	1984	Dysménorrhées	13	7	54
		Algies chroniques	48	9	19
Vercellini(12)	1989	Algies chroniques	47	18	38,3
Reese(7)	1996	Algies pelviennes	67	49	73
Laufer(7)	1997	Algies chroniques	46	32	69,6
Creatsas(13)	1997	Algies pelviennes	12	2	16,7
Audebert(3)	1998	Algies pelviennes	41	13	31,7
		Dysménorrhées	19	7	36,8
Emmert(8)	1998	Algies pelviennes	105	37	35,2
Zrubek(14)	1999	Algies, dysménorrhées et kystes	129	22	17
Bai(15)	2002	Algies pelviennes, et kystes	-	39	-

PHYSIOPATHOLOGIE

Les adolescentes illustrent parfaitement trois déterminants majeurs de la survenue de l'endométriose.

1-Les malformations obstructives :

Le reflux menstruel est un phénomène très courant chez la femme.

Les anomalies fonctionnelles susceptibles de favoriser le reflux menstruel correspondent soit à une diminution de la « résistance » tubaire, dans sa portion intra-murale (16), soit à une contractilité accrue du myomètre (17).

En réalité, les causes les plus importantes sont les anomalies obstructives du tractus génital, pour lesquelles il a été démontré qu'elles favorisaient la survenue de l'endométriose (18). Les anomalies utérines et vaginales favorisant le reflux menstruel sont

associées à une plus grande fréquence d'endométriose pelvienne ; elles sont responsables de cas d'endométriose survenant chez l'adolescente, parfois jeune, par exemple en cas d'hématocolpos (3).

Expérimentalement, le diamètre du canal cervical est la variable la plus importante, déterminant le pourcentage de liquide s'échappant par une trompe de Fallope artificielle (19). Une endométriose a été visualisée chirurgicalement et documentée chez 24 des 25 femmes se plaignant de douleur pelvienne chronique et présentant une sténose de l'orifice externe du col (20).

Seules les anomalies mullériennes obstructives favorisent l'endométriose.

Une étude portant sur 64 femmes présentant une anomalie mullérienne et subissant une intervention a évalué la fréquence de l'endométriose (21) ; une endométriose a été retrouvée chez 10 femmes sur 13 ayant un endomètre fonctionnel, des trompes perméables et un obstacle à l'écoulement des règles, mais seulement chez 16 femmes sur les 43, ayant une anomalie non obstructive (77 versus 37 %, $p > 0,01$).

Dans une série de 748 femmes infertiles ayant subi une coelioscopie, l'incidence de l'endométriose fut évaluée selon la présence d'une anomalie mullérienne non obstructive (N=198) ou non (N=545) (22) ; aucune différence de fréquence de l'endométriose ne fut observée entre les deux groupes.

De plus, le mécanisme de survenue de l'endométriose en cas d'anomalie obstructive peut être très différent de celui associé à une infertilité (23) ; nous avons pu observer une régression spontanée, presque complète, d'endométrioses superficielles très étendues après correction d'un hématocolpos (3) .

Il faut enfin rappeler que certaines interventions de chirurgie tubaire restauratrices, comme les implantations ampullo utérines, étaient associées à une augmentation du reflux menstruel. Quelques cas ont aussi été rapportés après chirurgie tubaire distale (24).

2- Le reflux menstruel accru et les anomalies de l'endomètre :

a- Le reflux menstruel accru :

Plusieurs études épidémiologiques cas témoins ont démontré que l'endométriose était associée à certaines caractéristiques du cycle menstruel, qu'ils s'agissent de femmes infertiles, présentant des douleurs ou asymptomatiques ; parmi elles figurent :

- ménarche précoce à 12 ans ou moins (25, 26, 27), avec un RR de 1,3, mais cette observation n'a pas été retrouvée dans toutes les études ;
 - cycles courts de moins de 28 ou 27 jours (25, 26, 27, 28), avec un OR de 1,8 et un RR de 2,2 ;
 - flux menstruel excessif durant plus de 5 ou 8 jours (25, 29 , 30, 31), avec un OR variant de 2,5 à 3,0 selon son importance,
 - dysménorrhée (25, 26, 30, 32), avec un RR de 2,1 à 5,7 selon la sévérité des douleurs ;
- Les deux caractéristiques les plus fréquemment validées sont les cycles courts et le flux menstruel excessif (33).

Les données épidémiologiques et celles des études observationnelles, démontrent qu'il faut environ 5 années de menstruations régulières pour que les lésions se développent et deviennent visibles, en l'absence d'autre facteur prédisposant (1). On retrouve, ainsi, dans

une publication un délai moyen, entre la date de l'apparition des règles et l'âge moyen au moment du diagnostic, conforme de l'ordre de 5,9 années (15).

b- Les anomalies de l'endomètre :

Cette « théorie » récente, est basée sur la mise en évidence de particularités de l'endomètre des femmes présentant une endométriose, et y voit une relation causale et leur implication dans la genèse de l'endométriose.

La recherche fondamentale a identifié de nombreuses altérations fonctionnelles de ce tissu à activité biologique complexe, en comparant l'endomètre de femmes présentant une endométriale avec celui de femmes non atteintes.

Ces anomalies sont capables de favoriser certaines étapes du processus, selon la théorie de l'implantation de Sampson, conduisant à son implantation ectopique et sa croissance ; il s'agit schématiquement, entre autre :

- d'une augmentation de la production locale d'estrogène, ayant pour conséquence une stimulation des facteurs de croissance, en raison de la présence de l'aromatase P450 (34) qui est stimulée par la prostaglandine PGE2, elle-même fortement induite et libérée par l'ocytocine (35) mais aussi d'une expression accrue de la cyclooxygénase-2 dans l'épithélium glandulaire (36) ;
- d'une résistance accrue à la cytotoxicité des lymphocytes T (37) et d'une expression anormale aux antigènes HLA-DR et HLA-BC (38).
- d'une activité biologique accrue, avec une production significative d'IL-1 bêta et de TNF alpha (39), indiquant une déviation du profil des cytokines, avec une bio activité accrue des RANTES (40) et avec une angiogénèse augmentée, comme l'expression de VEGF (41) ;
- d'une survie anormale des cellules endométriales, avec une apoptose spontanée significativement diminuée, indépendamment du cycle menstruel (42) et l'expression accrue de la cycline kinase p27Kipl (43) ;
- d'une capacité d'invasion accrue, avec une expression augmentée des MMP et diminuée de l'ARNm de TIMP-3 (44), entraînant une activité protéolytique augmentée.

La compréhension du rôle et l'identification de ces déviations fonctionnelles, si leur causalité est démontrée, pourraient conduire, dans l'avenir, à proposer des thérapeutiques préventives par normalisation des anomalies les plus aptes à faciliter l'implantation ectopique de l'endomètre.

3-Les facteurs génétiques :

Il existe de plus en plus d'arguments démontrant l'implication de la génétique à diverses étapes de l'apparition et du développement de l'endométriose (45). Parmi on peut citer :

- une tendance familiale démontrée par des études épidémiologiques (46) ;
- une augmentation de l'incidence et de la sévérité de l'endométriose chez les femmes ayant un parent au premier degré atteint de la même affection (47) ;
- une grande fréquence d'atteinte simultanée des jumelles (48).

Au cours de cette dernière décennie, une recherche intensive dans le domaine de la cytogénétique moléculaire a enfin été entreprise. Celle-ci a permis de mettre en évidence de nombreuses altérations touchant plusieurs chromosomes. De plus, divers loci, pour des gènes suppresseurs tumoraux candidats (5q, 6q,9p,11q, 22q.....), ont été identifiés (49). Il est vraisemblable que l'endométriose soit une affection polygénique/multifactorielle causée par une interaction entre divers gènes et les facteurs environnementaux (49).

Il est aussi possible que les facteurs génétiques aient une influence sur les susceptibilités individuelles (49) ; il apparaît aussi très probable qu'ils jouent un rôle dans la transformation des cellules endométriales bénignes (50).

L'identification, d'anomalies génétiques déterminantes et des gènes de susceptibilité impliqués dans le développement initial de l'endométriose, permettra d'entrevoir la mise au point de mesures préventives ; mais cette éventualité n'est guère envisageable à court terme.

4- Les autres déterminants :

Parmi les autres facteurs susceptibles de jouer un rôle figurent entre autres l'exposition au distilbène (DES) (51) et surtout les polluants environnementaux.

Les contaminants environnementaux, connus pour interférer dans l'action des stéroïdes ou dans divers processus de la reproduction, peuvent influencer le développement de diverses affections dans ce domaine.

Des études expérimentales, sur divers modèles animaux, ont démontré l'effet négatif de certains agents, mais ces découvertes n'ont pas encore été réalisées chez l'homme (52). La 2,3,7,8-tétrachlorodibenzène-p-dioxine (TCDD ou dioxine) peut interférer avec la régulation stéroïdienne de l'expression des métalloprotéases matricielles endométriales (MMP). L'exposition à la dioxine stimule le développement de l'endométriose expérimentale en interférant avec l'aptitude de la progestérone à supprimer l'expression des MMP endométriales (53). La dioxine facilite la survie des implants endométriosiques et exerce un effet bimodal sur la croissance de l'implant endométriosique chez le singe cynomolgus (54). Les concentrations plasmatiques de dioxine et de composés apparentés sont augmentées chez les animaux traités par la dioxine présentant une endométriose, jusqu'à 13 années après l'exposition à la dioxine (55). L'exposition à la dioxine à la fois périnatale et à l'âge adulte peut accroître la taille des lésions endométriosiques induites chirurgicalement chez la souris (56). Divers autres travaux chez le singe rhésus, démontrent aussi que l'exposition à la dioxine entraîne, de manière dose dépendante, une augmentation de l'incidence et de la sévérité de l'endométriose (57).

Chez l'homme, peu de données sont encore disponibles et elles apparaissent contradictoires. Les concentrations de dioxine ont été évaluées dans le plasma de 44 femmes infertiles (58) ; 8 femmes présentant une endométriose se sont avérées positives à la dioxine (18 %) pour une seule femme dans le groupe contrôle (3 %) ($p=0,04$). Bien que les concentrations de dioxine ne paraissent pas directement corrélées avec la sévérité de l'endométriose, ces données contribuent à démontrer le lien entre la dioxine et l'endométriose chez la femme (58). Cependant, une autre étude cas témoin comparant 86

femmes présentant une endométriose et 70 contrôles appareillés, les taux bruts de dioxine moyens ne différaient pas significativement entre les deux groupes, pour aucun des composés organochlorine (59).

Le parallélisme chronologique avec l'apparition de la dioxine dans l'environnement suggère aussi que ces composés pourraient exercer un effet biologique : cependant cette hypothèse n'est pas actuellement confirmée par des études épidémiologiques.

Ces incertitudes, au plan scientifique, limitent pour l'heure l'application de mesures préventives dans ce domaine (56).

5-Synthèse :

Les différents éléments physiopathogéniques que nous avons rappelés permettent en pratique de distinguer schématiquement trois types d'endométriose de l'adolescente :

- une forme précoce liée aux malformations obstructives, qui a de forte chance de régresser spontanément après la correction de l'obstacle à l'écoulement des règles (par exemple en cas d'hématocolpos) : on peut considérer ce type d'endométriose comme « opportuniste » et quasiment expérimentale

- une forme relativement précoce et plus sévère très probablement liée à une prédisposition, génétique (familiale) ou autre (exposition au DES...), qui ne manquera pas de récidiver rapidement quel que soit le traitement effectué et dont la gestion ultérieure sera toujours problématique

- une forme « habituelle », quasiment physiologique, liée aux reflux menstruels répétés, survenant plus tardivement et souvent peu importante, mais apte aussi à récidiver, dès que les menstruations reprendront leur cours.

Bien évidemment des associations sont possibles entraînant des formes sortant de ce schéma simpliste.

CIRCONSTANCES DU DIAGNOSTIC

Les circonstances de découverte sont variables, l'expression clinique de l'endométriose, dans cette tranche d'âge, n'étant pas différente de celle observée chez les femmes plus âgées, en sachant qu'elle peut dans certains cas être aussi parfaitement asymptomatique (3).

Les cas d'endométrioses associées à une malformation obstructive représente cependant la principale spécificité de l'adolescente.

Les algies pelviennes chroniques et les dysménorrhées sévères ne répondant pas aux traitements habituels sont les circonstances les plus fréquentes conduisant à pratiquer la cœlioscopie, qui dans ces cas a de grandes chances de découvrir une endométriose.

Il faut ce pendant reconnaître que, comme pour l'adulte, il existe souvent un retard au diagnostic (Barlow=60), probablement lié au fait que le praticien, conscient du caractère invasif de la cœlioscopie, est souvent hésitant à faire pratiquer cette investigation.

Les douleurs aiguës sont plus rarement en cause, bien que dans certaines études ce symptôme peut représenter 21 % des cas où une endométriose a été mise en évidence (15).

La découverte à l'examen clinique ou échographique d'une masse annexielle, symptomatique ou non, représente la dernière circonstance apte à faire découvrir une endométriose, pouvant là aussi atteindre un pourcentage de 21 % dans certaines séries (15). Dans notre expérience, portant sur 70 kystes ovariens de l'adolescente, seuls 10 % étaient des réellement (avec preuve histologique) des endométriomes (3).

Enfin, dans des cas plus rares, des lésions d'endométriose, sont découvertes lors d'une coelioscopie réalisée pour une autre raison, comme la suspicion d'une infection pelvienne ou d'une grossesse extra-utérine.

LES CARACTERISTIQUES DES LESIONS

Bien évidemment tous les types de lésions peuvent être rencontrés chez l'adolescente. Mais elle se particularise par la grande fréquence de lésions dites atypiques.

1-Selon leurs aspects :

Les lésions atypiques (« subtle » ou « non pigmentad lesions » des auteurs anglosaxons) ont été rapportées dès 1980 (9). Leur description systématique n'a cependant été rapportée que quelques années plus tard (61, 62). Des études ultérieures ont confirmé leur réalité (63, 64). Les principaux aspects décrits sont rapportés sur le tableau 2. Selon les types de lésions les confirmations histologiques varient de 19 à 91 % (62, 62, 63, 64). Les lésions dont la positivité dépassent 80 %, dans une étude (62), sont les vésicules blanches, les lésions rouges en flammèche et les épaissements blanchâtres.

De nombreuses autres péritonéales peuvent avoir le même aspect (hémangiome, kyste inflammatoire, inclusions péritonéales, réactions aux corps étrangers, métastase de cancers...) c'est dire qu'une biopsie s'impose dans tous les cas pour avoir une preuve irréfutable. Ces lésions atypiques doivent faire l'objet d'une grande attention, lors de la coelioscopie pour être identifiée. Ainsi dans une équipe selon l'attention portée, le pourcentage des formes atypiques passe de 15% pour la première période à 65% pour la dernière avec pour les cinq périodes successives près de 100 cas d'endométriose pour chacune d'elles (63).

Il a aussi été proposé pour mieux identifier ces lésions, de pratiquer un examen en milieu liquide (66).

Tableau 2. Principales lésions « atypiques » rapportées dans la littérature (65)

- vésicules blanches ou jaunes.
- zones rouges en flammèche.
- vésicules rouges.

- papules glandulaires vascularisées.
- plaques jaunes ou marrons.
- épaississement blanchâtre.
- péritoine pétéchial ou hypervascularisé.
- péritoine cribriforme.
- défect péritonéal.
- adhérences sous-ovariennes.

Aussi intéressante est l'étude qui établit l'âge moyen des patientes chez lesquelles les lésions de différents types sont retrouvées, seules ou associées (67). Les lésions vésiculaires blanches ou rouges sont retrouvées chez les patientes les plus jeunes alors que les plus âgées sont plutôt porteuses de lésions de type régressif ou séquellaire, comme les épaississements blanchâtres ou les lésions noires (Tableau 3).

Tableau 3. Age moyen des patientes selon les différents		
Couleur de la lésion	Nombre de patientes	âge moyen(DS)
Vésicules claires seulement	6	21,5 (3,5)
Vésicules claires + autre lésion	8	23,0(4,0)
Lésion claire + toute autre lésion	14	23,4(4,7)
Lésions rouges seulement	16	26,3(5,4)
Lésions rouges + toute autre lésion	22	26,9(5,7)
Toute lésion non noire	55	27,9(7,2)
Lésions blanches seulement	8	29,5(5,9)
Lésions noires seulement	48	31,9(7,5)

La majorité des lésions péritonéales sont décrites comme atypiques (3, 6, 68). Dans notre série personnelle le pourcentage de lésions atypiques atteint (62,5 %) (3).

La signification de ces lésions atypiques est encore incertaine et controversée. Il semble pourtant séduisant, en fonction des données rappelées de penser que les lésions claires et rouges sont les formes de début de l'endométriose, et il est donc logique de les rencontrer plutôt chez les femmes les plus jeunes et les adolescentes en particulier (7). Il faudrait démontrer que ces lésions sont susceptibles d'évoluer vers les aspects retrouvés chez les femmes les plus âgées. Il apparaît bien qu'elles sont le siège d'un renouvellement permanent, avec la disparition spontanée de certaines lésions et l'apparition de nouvelles (69) ; Dans ces conditions les récurrences apparaissent inéluctables dès l'arrêt du traitement.

Il a par ailleurs été démontré que ces lésions claires et rouges étaient les plus actives histologiquement(70) et biologiquement (71) et qu'elles avaient donc la potentialité d'entraîner des effets délétères(72). Il a en effet été démontré, dans une étude, que les

lésions atypiques étaient davantage associées aux dysménorrhées en comparaison avec les lésions typiques ou classiques (72), probablement en raison de leur plus grande capacité à synthétiser des prostaglandines F et diverses cytokines, mais aussi à saigner et entraîner une inflammation (72). Deux études, plus récentes, au contraire, n'ont pas retrouvé de relation selon l'aspect des lésions et la sévérité de la dysménorrhée (73, 74). Dans une étude portant sur 49 adolescentes présentant une endométriose prouvée histologiquement, les lésions rouges sont les plus fréquentes et sont le plus souvent associées aux douleurs abdominales, nausées, constipation et diarrhée (68). Malgré ces controverses, une étude multicentrique, réunissant 469 femmes présentant une endométriose, observe que la dysménorrhée est retrouvée chez 88 % d'entre elles ayant des lésions péritonéales (75).

2- Selon leurs sévérités :

Dans la plupart des séries publiées les lésions sont minimales ou légères (Stade I-II) avec des taux variant de 35 à 58 % (8, 9, 14, 15). Dans notre série, le taux est encore plus élevé atteignant 77,5 % (3). Bien évidemment les circonstances du diagnostic sont susceptibles de modifier la part des lésions de faible sévérité. On retrouve une incidence plus élevée dans une autre série où tous les cas étaient des stades I et II (7).

ENJEUX THERAPEUTIQUES

Ils sont variables selon les lésions et les symptômes. On peut les aborder selon ses objectifs

1-Le traitement initial :

C'est la phase thérapeutique la plus facile à gérer.

a-La correction d'une anomalie obstructive :

La présence d'une malformation obstructive impose, bien sûr, une correction chirurgicale adaptée, pouvant être simple (section d'un hymen imperforé) ou plus ou moins compliquée selon la malformation en cause. Dans notre expérience la symptomatologie, parfois très douloureuse a toujours disparu après la chirurgie, et lors des contrôles effectués les lésions endométriosiques ont régressé spontanément, parfois complètement. Ces situations sont les plus faciles à gérer et ne semblent pas poser de problème crucial à long terme.

b-Le traitement des lésions endométriosiques :

Lors de la coelioscopie diagnostique les lésions identifiées sont traitées immédiatement, là encore, avec plus ou moins de difficultés selon leur sévérité et l'expérience de l'opérateur. Les kystes, les adhérences et les implants endométriosiques sont excisés de manière aussi complète que possible. L'effet sur les douleurs est habituellement favorable, au moins à courts termes. Une seule étude randomisée, réalisée chez des femmes plus âgées, a montré un effet bénéfique à moyen terme, avec à 6 mois un Odds Ratio de 4,9 en faveur de la destruction des lésions en comparaison avec l'abstention thérapeutique (76). EN d'autres

termes, cela veut dire qu'il faut traiter 2, 5 pour obtenir une guérison. A 1 an, 90% des femmes améliorées à 6 mois notaient toujours une amélioration notable (77).

Nous avons rapporté sur le tableau 4 les résultats retrouvés dans les diverses études observationnelles, prospectives ou rétrospectives (78). Il faut rappeler que les résultats rapportés sont des résultats à courts termes, souvent avec moins d'un an de recul. Enfin, il faut s'attendre à des récurrences à moyens termes, avec à 1 an des taux pouvant dépasser 30 % (79).

Tableau 4. Résultats sur les douleurs des traitements chirurgicaux (78)	
Type de douleurs	% d'améliorations rapportées
Dysménorrhée	77-100
Dyspareunie	95-100
Autres douleurs	61-92

Divers gestes opératoires complémentaires à but antalgique ont été proposés. La neurectomie au niveau des ligaments utérosacrés (LUNA des auteurs anglosaxons) et la neurectomie présacrée. Selon les données des quelques études publiées, il n'y a pas de preuve permettant d'affirmer que la neurectomie des utérosacrés soit bénéfique, alors pour que la neurectomie présacrée il semble exister un effet favorable pour les douleurs pelviennes médianes (80). Les traitements médicaux associés à la chirurgie n'ont pas aussi montré de bénéfice net lors des rares études contrôlées, en dehors, d'une étude qui a montré à deux ans que moins de patientes nécessitaient un nouveau traitement en raison de la réapparition des douleurs (31 % vs 57 %) (81).

Au total, le traitement coelioscopique, combinant la destruction des lésions, l'adhésiolyse et la neurectomie, apparaît vraisemblablement bénéfique pour les douleurs associées à l'endométriose, pour les stades I, II et III (82).

c-Le traitement médical :

Divers traitements médicaux sont disponibles et largement utilisés en pratique, même si pour de nombreux produits, il n'y a pas d'AMM pour cette indication.

Il faut remarquer que seuls les produits les plus récents ont fait l'objet d'une évaluation rigoureuse adaptée aux exigences actuelles, avec des études contre placebo, seules capables de démontrer l'effet thérapeutique. Le mécanisme d'action principal est l'induction d'un milieu hypoestrogénique même si d'autres effets ont été rapportés (action directe sur les lésions, interférences avec le système immunologique...).

Les Progestatifs ont été les premiers utilisés. De nombreux produits sont disponibles en France, mais seuls les plus anciens ont reçu une AMM. Il y a peu d'études contrôlées, et seuls les produits utilisés dans les pays anglo-saxons offrent des données consistantes. Les différents types de douleurs sont améliorés avec des taux variés de 60 à 94 % dans diverses études observationnelles (acétate de médroxyprogestérone, acétate de nomogestrol, acétate de mégestrol et acétate de noréthistérone). Dans une revue récente de

la littérature, l'auteur conclut que l'efficacité des progestatifs est bonne en comparaison avec les résultats obtenus avec le danazol ou les agonistes de la Gn-RH (83). Le problème, majeur en pratique, est leur tolérance clinique (gonflements, prise de poids, saignements...) et parfois métabolique, en fonction de l'androgénicité de la molécule, pour une utilisation de longue durée. De nouvelles molécules sont en cours d'investigation comme le dienogest (84, 85) ou l'acétate de cyprotérone (86).

Les associations estro progestatives ont aussi été utilisées dans les années 60 avec des produits très dosés, qui seuls ont une AMM aujourd'hui. Enfin deux études randomisée a comparé des nouvelles associations, contenant soit un progestatif de troisième génération (87) soit de l'acétate de cyprotérone (88) , à un analogue de la Gn-RH, avec des efficacités globalement comparables, mais les effectifs sont faibles. Une étude multicentrique, plus importante a depuis que les résultats sont comparables dans les deux groupes (89) Une analyse récente de la littérature, recommande , malgré la rareté des données validées, d'utiliser les associations estro progestatives en première intention, mais des travaux complémentaires sont nécessaires pour mieux évaluer leur place dans le traitement de l'endométriose (90).

Le Danazol , dérivé synthétique de la 17 alpha Et1inyl-Testostérone, le danazol a été utilisé en clinique pour la première fois il y a plus de 25 ans (91). Ce produit a ensuite fait l'objet, pour la première fois, d'une évaluation avec une méthodologie plus rigoureuse et suscité de nombreuses publications. Il a longtemps servi comme produit de référence.

Ce composé possède un mode d'action complexe imparfaitement élucidé (92).

Si son efficacité sur les implants endométriosiques et les phénomènes douloureux ont été bien démontrés, ses effets secondaires, surtout ceux de type androgénique, ont conduit aujourd'hui à une utilisation de plus en plus rare, malgré une efficacité démontrée (93).

Les agonistes de la Gn-RH sont utilisés dans le traitement de l'endométriose depuis les années 80 (94). Comme c'est le cas avec toute nouvelle thérapeutique, on s'est tout d'abord attaché à évaluer l'efficacité qui a été démontré par des études contre placebo (95, 96). Ce n'est que dans un deuxième temps que les effets secondaires ont été pris en considération et que des solutions ont été proposées pour les réduire et améliorer la tolérance clinique, facilement obtenue par de petites doses d'estrogène, soit pour limiter la déminéralisation osseuse, qui demande des doses plus importantes ou l'utilisation d'un progestatif associé (« add back » therapy) (97). La tibolone apparaît un agent intéressant à utiliser dans cette indication (98). Les phénomènes douloureux sont améliorés selon de nombreuses études observationnelles et contre placebo, de façon importante quel que soit l'analogue de la Gn-RH utilisé. Globalement la dysménorrhée est améliorée dans plus de 95% des cas, la dyspareunie dans 73 à 95% des cas et les autres types de douleurs dans plus de 80% des cas. Les douleurs sont améliorées de manière équivalente par les analogues avec ou sans add-back therapy selon les données de deux études randomisées (99, 100).

Tous ces types de traitement médicaux ont été utilisés chez l'adolescente, mais il existe aucune étude ayant évalué leur efficacité et leur tolérance dans cette tranche d'âge. Les associations estro-progestatives sont recommandées en première ligne par une majorité d'auteurs (9, 68). Les analogues sont plutôt utilisés en cas de mauvaise tolérance, d'efficacité

insuffisante des stéroïdes ou dans certaines formes sévères, chez les adolescentes les plus âgées, ayant terminé leur maturation post pubertaire (101).

2-Les enjeux à longs termes :

Les enjeux, à long termes, sont plus difficiles à gérer car les données sur le suivi des adolescentes présentant une endométriose sont quasiment inexistantes. D'autre part, l'évolution naturelle des lésions est imprévisible ; selon les données des études placebo, il semble que sur une période de 6 mois (effectif de 46 cas), les lésions s'aggravent dans 43 % des cas (102).

Une seule étude a été publiée, elle porte sur 16 cas seulement, suivis jusqu'à une durée de 7 années (103). 2 cas ont été réopérés et, dans 2 autres cas, la dysménorrhée est réapparue. 2 adolescentes mariées ont présenté une grossesse 5 et 10 mois après l'arrêt du traitement. Elle illustre les risques inéluctables, chez certaines patientes de récives et d'aggravation. Il est impossible actuellement d'identifier ces cas, c'est pourquoi la majorité des auteurs recommandent la prescription d'une pilule, en l'absence de désir de grossesse. En dehors de l'effet thérapeutique observable, malgré de nombreux arguments (mise au repos des lésions, réduction du flux menstruel, effets endométriaux...), il n'existe aucune preuve formelle que la pilule protège contre l'évolution des lésions ou leur reprise d'évolutivité à l'arrêt du traitement (104), même si une étude a montré que, durant la prise, le risque relatif d'endométriose paraît diminué (RR= 0,1 à 1,1) (105). Les innovations thérapeutiques à courts termes sont peu nombreuses. Le dispositif intra utérin libérant du lévonorgestrel mériterait d'être évalué dans cette indication (106).

CONCLUSIONS

L'endométriose de l'adolescente est une réalité, beaucoup plus fréquente qu'il est habituellement estimé, puisqu'on son incidence est probablement proche de celle de la femme plus âgée. L'une de ses particularités, est représentée par les formes associées à une malformation obstructrice de l'appareil génital. Les symptômes conduisant à son diagnostic, sont les dysménorrhées et les douleurs pelviennes rebelles aux traitements habituels et les masses annexielles. Elle se caractérise aussi par la fréquence des formes débutantes atypiques et des stades peu sévères. Le traitement immédiat ne se différencie pas fondamentalement de celui des femmes plus âgées. Les enjeux à longs termes sont plus difficiles à anticiper et à gérer, d'autant plus qu'il n'existe pratiquement pas de données fiables. Il serait temps que des études s'attachent à répondre aux nombreuses questions qui restent encore posées.

Résumé :

L'endométriose de l'adolescente est une réalité trop souvent méconnue. Elle résulte parfois d'une malformation obstructive de l'appareil génital, à dépister et traiter au plus tôt. Les dysménorrhées et les douleurs pelviennes chroniques rebelles sont les circonstances les plus fréquentes conduisant à ce diagnostic. Plus rarement, des kystes endométriosiques sont retrouvés. Le traitement initial ne se différencie pas de celui des femmes plus âgées. Pour la prise en charge à longs termes, les incertitudes sont cependant plus grandes, mais il est habituellement recommandé de prescrire une pilule.

Summary :

Adolescent endometriosis is a reality to often ignored. It is sometimes the consequence of an obstructive abnormality of the genital tract, to be identified and treated as early as possible. Dysmenorrhea and chronic pelvic pain who fail to respond to usual treatments are the most frequent circumstances leading to this diagnostic. Less frequently, ovarian endometrioma are encountered. The initial treatments are not different from those applied to more aged women. The long term management is however more problematic, but usually it is recommended to prescribe an oral contraceptive pill.

Mots clés : Endometriosis-Adolescente.

Key-words : Endometriosis-Adolescent.

BIBLIOGRAPHIE :

- 1- Fallon J. Endometriosis in youth. JAMA 1946 ; 131 : 1405-1406
- 2- Audebert AJ, Larue-Charlus S, Emperaire JC, Colle M. Endometriosis in adolescents. Apropos of 10 cases. Ann Pediatr 1984 ; 31 : 233-236
- 3- Audebert A. Caractéristiques de l'endométriose de l'adolescente : à propos d'une série de 40 cas. Gynécol Obstét Fertil 2000 ; 28 : 450-454
- 4- Meigs J. Endometriosis. Ann Surg 1948 ; 127 : 795-809
- 5- Houston D. Evidence for the risk of pelvic endometriosis by age, race and socioeconomic status. Epidemiol Rev 1984 ; 6 : 167-191
- 6- Reese KA, Reddy S, Rock JA. Endometriosis in adolescent population : the Emory experience. J Pediatr Adolescent Gynecol 1996 ; 9 : 125-128
- 7- Laufer MR, Goitein L, Bush M, Cramer DW, Emans SJ. Prevalence of endometriosis in adolescent girls with chronic pelvic pain not responding to conventional therapy. J Pediatr Adolescent Gynecol 1997 ; 10 : 199-202

- 8- Emmert C, Romann D, Riedel HH. Endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescent girls. Arch Gynecol Obstet 1998 ; 261 : 89-93
- 9- Goldstein DP, de Cholnoky C, Emans SJ, Leventhal JM. Laparoscopy in the diagnosis and management of pelvic pain in adolescents. J Reprod Med 1980 ; 24, : 251-257
- 10- Chatman D, Ward A. Endometriosis in adolescents J Reprod Med 1982 ; 27 : 156-
- 11- Wolfman WI, Kreutner K. laparoscopy in children and adolescents. J Adolesc health Care 1984 ; 5 : 261-265
- 12- Vercellini P, Fedele L, Arcaini L, Bianchi S, Rognoni MT, Candiani GB. Laparoscopy in the diagnosis of chronic pelvic pain in adolescent women. J Reprod Med 1989 ; 34 : 827-830
- 13- Creatas G, Hassan E, Koumantakis E. Adolescent laparoscopy. Clin Exper Obstet Gynecol 1997 ; 24 : 147-148
- 14- Zrubek H, Sikorski M, Nasser M, Stachowicz N, Chil A. Endometriosis in adolescents and young women. Can we afford to delay the diagnosis? Ginekol Pol 1999 ; 70 : 264-269
- 15- Bai SW, Cho HJ, Kim JY, Jeong KA, Kim SK, Cho DJ, Song CH, Park KH. Endometriosis in an adolescent population: the severance hospital in korean experience. Yonsei Med J 2002 ; 43 : 48-52
- 16- Ayers JWT, Friendenstab AP. Utero-tubal hypotonia associated with pelvic endometriosis. 41 st annual Meeting of the American fertility Society. Chicago sept.-2 Oct. 1985. Abst.p 131
- 17- Bulletti C, De Ziegler D, Polli V, Del Ferro E, Palini S, Flamigni C. Characteristics of uterine contractility during menses in women with mild to moderate endometriosis. Fertil Steril 2002 ; 77 : 1156-1161
- 18- Wiltz GA. Current concepts in the pathogenesis of endometriosis Clin Obstet Gynecol 1999 ; 42 : 566-585
- 19- Barbieri RL, Callery M, Perez, SE. Directionality flow : cervical os diameter as determinant of retrograde menstruation. Fertil Steril 1992 ; 57 : 727-730
- 20- Barbieri RL. Stenosis of the external cervical os: an association with endometriosis in women with chronic pelvic pain. Fertil Steril 1998 ; 70 : 571-57
- 21- Olive DL, Henderson DY. Endometriosis and mullerian anomalies. Obstet Gynecol 1987 ; 69 : 412-425.
- 22- Fedele L, Bianchi S, Di Nola G, Franchi D, Candiani GB. Endometriosis and nonobstructive mullerian anomalies. Obstet Gynecol 1992 ; 79 : 515-517

- 23- Sanfilippo JS, Wakim NG, Schikler KN, Yussman MA. Endometriosis in association with uterine anomaly. *Am J Obstet Gynecol* 1986 ; 154 : 39-43
- 24- Woodworth SH, Pridham DD, Cook CL, Sanfilippo JS, Yussman MA. Endometriosis after neosalpingostomy. *Am J Obstet Gynecol* 1994 ; 170 : 1373-1374
- 25- Cramer DW, Wilson E, Stillman RJ, Berger MJ, Belisle S, Schiff I, Albrecht B, Gibson M, Stadel BV, Schoenbaum SC. The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking, and exercise. *JAMA* 1986 ; 255 : 1904-1908
- 26- Han M, Pan L, Wu B, Bian X. A case-control epidemiologic study of endometriosis. *Chin Med Sci J* 1994 ; 9 : 114-118
- 27- Arumugam K, Lim JM. Menstrual characteristics associated with endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1997 ; 104 : 948-950
- 28- Matorras R, Rodriquez F, Pijoan JI, Ramon O, Gutierrez de Teran G, Rodriguez-Escudero F. Epidemiology of endometriosis in infertile women. *Fertil Steril* 1995 ; 63 : 34-38
- 29- Berube S, Marcoux S, Maheux R. Characteristics related to the prevalence of minimal or mild endometriosis in infertile women. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *Epidemiology* 1998 ; 9 : 504-510
- 30- Darrow SL, Vena JE, Batt RE, Zielezny MA, Michalek AM, Selman S. Menstrual cycle characteristics and the risk of endometriosis. *Epidemiology* 1993 ; 4 : 135-142
- 31- Vercellini P, De Giorgi O, Aimi G, Panazza S, Uglietti A, Crosignani PG. Menstrual characteristics in women with and without endometriosis. *Obstet Gynecol* 1997 ; 90 : 264-268
- 32- Zhou Y, Wu B. Epidemiological study on risk factors for pelvic endometriosis. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1995 ; 30 : 356-359
- 33- Cramer DW, Missmer S. The epidemiology of endometriosis. *Ann New York Academ* 2002 ; 955 : 11-22
- 34- Kitawaki J, Noguchi T, Amatsu T, et al. Expression of aromatase cytochrome P450 protein and messenger ribonucleic acid in human endometriotic and adenomyotic tissues but not in normal endometrium. *Biol Reprod* 1997 ; 57 : 514-519
- 35- Takemura M, Nomura S, Kimura T, et al. Gene expression of oxytocin receptor in human eutopic endometrial tissues. *Adv Exp Med Biol*. 1995 ; 395 : 491-493
- 36- Ota H, Igarashi S, Sasaki M, Tanaka T. Distribution of cyclooxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod* 2001 ; 16 : 561-566

- 37- Helvacioglu A, Askel S, Peterson RDA. Endometriosis and autologus lymphocyte activation by endometrial cells. Are lymphocytes or endometrial cells defects responsible ? J Reprod med 1997 ; 42 : 71-75
- 38- Ota H, Igarashi S. HLA-DR expression in endometriotic tissue in patient with endometriosis and adenomyosis. Fertil Steril 1993 ; 60 : 834-838
- 39- Bergqvist A, Bruse C, Carlberg M, Carlstrom K. Interleukin 1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in endometriotic tissue and in endometrium. Fertil Steril 2001 ; 75 : 489-495
- 40- Hornung D, Bentzien F, Wallwiener D, Kiesel L, Taylor RN. Chemokine bioactivity of RANTES in endometriotic and normal endometrial stromal cells and peritoneal fluid. Mol Hum Reprod 2001 ; 7 : 163-168
- 41- Donnez J, Smoes P, Gillerot S, Casanas-Roux F, Nisolle M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. Hum Reprod 1998 ; 13 : 1686-1690
- 42- Meresman GF, Vighi S, Buquet RA, Contreras-Ortiz O, Tesone M, Rumi LS. Apoptosis and expression of Bcl-2 and Bax in eutopic endometrium from women with endometriosis. Fertil Steril 2000 ; 74 : 760-766
- 43- Matsuzaki S, Canis M, Murakami T, Dechelotte P, Bruhat MA, Okamura K. Expression of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27Kip1 in eutopic endometrium and peritoneal endometriosis. Fertil Steril 2001 ; 75 : 956-960.
- 44- Chung HW, Wen Y, Chun SH, Nezhat C, Woo BH, Lake Polan M. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-3 mRNA expression in ectopic and eutopic endometrium in women with endometriosis: a rationale for endometriotic invasiveness. Fertil Steril 2001 ; 75 : 152-159
- 45- Kennedy S. Is there a genetic basis to endometriosis ? Semin Reprod Endocrinol 1997 ; 15 : 309-318
- 46- Moen MH, Magnus P. The familial risk of endometriosis. Acta Obstet Gynecol Scand 1993 ; 72 : 560-564
- 47- dos Reis RM, de Sa MF, de Moura MD, Nogueira AA, Ribeiro JU, Ramos ES, Ferriani RA. Familial risk among patients with endometriosis. J Assist Reprod Genet 1999 ; 16 : 500-503
- 48- Moen MH. Endometriosis in monozygotic twins. Acta Obstet Gynecol Scand 1994 ; 73 : 59-62
- 49- Bischoff FZ, Simpson JL. Heritability and molecular genetic studies of endometriosis. Hum Reprod Update 2000 ; 6 : 37-44

- 50-Thomas EJ, Campbell IG. Molecular genetic defects in endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2000 ; 50 : 44-50
- 51- Stillman RJ, Miller LRC. Diethylstilbestrol exposure and endometriosis in infertile women. *Fertil Steril* 1984 ; 41 : 369-372
- 52-Treloar SA, O'Connor DT, Martin NG. Genetic influence on endometriosis in an Australian twin sample. *Fertil Steril* 1999 ; 71 : 701-710
- 53-Bruner-Tran KL, Rier SE, Eisenberg E, Osteen KG. The potential role of environmental toxins in the pathophysiology of endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 1999 ; 48 : 45-56
- 54-Yang JZ, Agarwal SK, Foster WG. Subchronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin modulates the pathophysiology of endometriosis in the cynomolgus monkey. *Toxicol Sci* 2000 ; 56 : 374-381
- 55- Rier SE, Turner WE, Martin DC, Morris R, Lucier GW, Clark GC. Serum levels of TCDD and dioxin-like chemicals in Rhesus monkeys chronically exposed to dioxin: correlation of increased serum PCB levels with endometriosis. *Toxicol Sci* 2001 ; 59 : 147-159
- 56- Cummings AM, Hedge JM, Birnbaum LS. Effect of prenatal exposure to TCDD on the promotion of endometriotic lesion growth by TCDD in adult female rats and mice. *Toxicol Sci* 1999 ; 52 : 45-49
- 57-Barbieri RL. Dioxins: current knowledge about health effects. *Rev Med Brux* 1998 ; 19 : A367-371
- 58- Mayani A, Barel S, Soback S, Almagor M. Dioxin concentrations in women with endometriosis. *Hum Reprod* 1997 ; 12 : 373-375
- 59- Lebel G, Dodin S, Ayotte P, Marcoux S, Ferron LA, Dewailly E. Organochlorine exposure and the risk of endometriosis. *Fertil Steril* 1998 ; 69 : 221-228
- 60- Hadfield R, Mardon H, Barlow D, Kennedy S. Delay in the diagnosis of endometriosis: a survey of women from the USA and the UK. *Hum Reprod* 1996 ; 11 : 878-80
- 61- Jansen RP, Russell P. Non pigmented endometriosis: clinical, laparoscopic and pathologic definition. *Am J Obstet Gynecol* 1986 ; 155 : 1154-1159.
- 62- Stripling MC, Vander Zwaag R, Martin DC, Poston WM, Chatman DL. Subtle appearance of pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 1986 ; 49 : 427-431
- 63- Martin DC, Hubert GD, Vander Zwaag R, El-Zeky FA. Laparoscopic appearance of peritoneal endometriosis. *Fertil Steril* 1989 ; 51 : 63-67
- 64- Moen MH, Halvorsen TB. Histologic confirmation of endometriosis in different peritoneal lesions. *Acta Obstet gynecol Scand* 1992 ; 71 : 337-342

- 65- Audebert A. Endométriose atypique et microscopique. In « L'endométriose » J Belaisch, A Audebert, IA brosens, M Canis, JL Leroy, DK tran eds, 1 vol, 1999, Masson, Paris pp.103-108
- 66- Laufer MR, Goitein L, Bush M, Cramer DW, Emans SJ. Prevalence of endometriosis in adolescent girls with chronic pelvic pain not responding to conventional therapy. J Pediatr Adolesc Gynecol 1997 ; 10 : 199-202
- 67- Redwine DB. Age-related evolution in color appearance of endometriosis. Ferti Steril 1987 ; 48 : 1062-1063
- 68- Davis GD, Thillet E, Lindemann J. Clinical characteristics of adolescent endometriosis. J Adolesc Health 1993 ; 14 : 362-368
- 69- Koninckx PR. Is endometriosis a condition occurring intermittently in all women ? Hum reprod 1994 ; 9 : 2202-2205
- 70- Schweppe KW. Endometriotic lesions : locations, histologic and ultra structural aspects. In « Current concepts Endometriosis » DV Chadha , Buttram VC eds , 1 vol 1999, AR Liss, New-York, pp. 33-47
- 71- Vernon MW, Beard JS, Graves K, Wilson EA. Classification of endometriotic implants by morphologic appearance and capacity to synthesize prostaglandin F. Fertil Steril 1986 ; 4 : 801-806
- 72- Vercellini P, Biocciolone L, Vendola N, Colombo A, Rognoni MT, Fedele L. Peritoneal endometriosis : morphologic appearance in women with chronic pelvic pain. J Reprod Med 1991 ; 36 : 533-536
- 73- Muzii L, Marana R, Pedulla S, Catalano GF, Caruana P, Rizzi M, Margutti F, Mancuso S. Endometriosis-Associated Dysmenorrhea Is Not Related to Typical or Atypical Peritoneal Implants. J Am Assoc Gynecol Laparosc 1996 ; 3 Supplement) : S32
- 74- Muzii L, Marana R, Brunetti L, Orlando G, Michelotto B, Benedetti Panici P. Atypical endometriosis revisited: clinical and biochemical evaluation of the different forms of superficial implants. Fertil Steril 2000 ; 74 : 739-742
- 75- Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. Relationship between stage, site and morphological characteristics of pelvic endometriosis and pain. Hum Reprod 2001 ; 16 : 2668-2671
- 76- Sutton CJG, Ewen SP, Withelaw N, Haines P. Prospective randomized, double-blind, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal, mild and moderate endometriosis. Fertil Steril 1994 ; 62 : 686-700

- 77- Sutton CJ, Pooley AS, Ewen SP, Haines P. Follow-up report on a randomized controlled trial of lased laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal to moderate endometriosis
- 78- Audebert A. Les endométrioses. Tome 2, 1 vol, 1996, Laboratoires Takeda, Paris.
- 79- Vercellini P, Fedele L, Bianchi S, Candiani GB. Pelvic denervation for chronic pain associated with endometriosis: fact or fancy? Am J Obstet Gynecol. 1991 ; 165 : 74574-9. Review.: LUNA
- 80- Olive DL, Pritts EA. The treatment of endometriosis ; A review of the evidence. Ann New York Academ 2002 ; 955 : 360-372
- 81- Hornstein MD, Hemmings R ; Yuzpe AA, Heinrichs WL. Use of nafarelin versus placebo after reductive laparoscopic surgery for endometriosis. Fertil Steril 1997 ; 68 : 860-868
- 82- Jacobson TZ, Barlow DH, Garry R, Koninckx P. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2001 ; 4 : CD001300
- 83- Vercellini P, Cortesi I, Crosignani PG. Progestins for symptomatic endometriosis : a critical analysis of the evidence. Fertil Steril 1997 ; 69 : 393-341
- 84- Cosson M, Querleu D, Donnez J, Madelenat P, Konincks P, Audebert A, Manhes H. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study. Fertil Steril 2002 ; 77 : 684-92
- 85- Köhler G, Göretzlehner G, Brachman K. Lipid metabolism during treatment of endometriosis with progestin dienogest. Acta Obstet Gynecol Scand 1989 ; 68 : 633-635
- 86- Fedele L, Arcani L, Bianchi S, Baglioni A, Vercellini P. Comparison of cyproterone acetate and danazol in the treatment of pelvis pain associated with endometriosis. Obstet Gynecol 1989 ; 73 : 1000-1004
- 87- Vercellini P, Vendola N, Trespidi L, Marchini M, Colombo A, Crosignani PG. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. Fertil Steril 1993 ; 60 : 75-79
- 88- Vercellini P, De Giorgi O, Mosconi P, Stellato G, Vicentini S, Crosignani PG. Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis. Fertil Steril 2002 ; 77 : 52-61
- 89- G, Pellegrini A, Bertulesi C, Romanini C, Zupi E, Massobrio M, Guidetti D, Troiano L, Beretta P, Franchi M. Estroprogestin vs. gonadotrophin agonists plus estroprogestin in the

treatment of endometriosis-related pelvic pain: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000 ; 88 : 11-14

90- Moore J, Kennedy S, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2000 ; 2 : CD001019.

91- Greenblatt RB, Dmowski WP, Mahesh VB, Scholer HFL. Clinical studies with an antigonadotropin-Danazol. Fertil Steril 1971 ; 22 : 102-107

92- Audebert AJM. Overview of the mechanism of action of danazol.in"Recent advances in the management of endometriosis", JA Rock edit.,1 vol.,1988,Parthenon Publishing, Carnforth (UK), pp 49-60

93- Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2001 ; 4 : CD000068

94- Lemay A, Quesnel G. Traitement d'un cas d'endométriose par désensibilisation hypophyso-ovarienne suite à l'administration intranasale quotidienne d'un analogue de la LH-RH. Un Méd Can 1981 ; 110 (suppl.) : 42 A

95- Dugli AM, Miller JD, Knittle J. Leupron depot (leuprolide acetate for depot suspension) in the treatment of endometriosis : a randomized, placebo-controlled, double-blind study. Fertil Steril 1990 ; 54 : 419-417

96- Bergqvist A, bergh T, Hogstrom L, Mattsson S, Nordenskjold F, Rasmussen C. Effects of triptorelin versus placebo on the symptoms of endometriosis. Fertil Steril 1998 ; 69 : 702-708

97- Audebert AJM. Analogues de la Gn-RH et "add-back therapy" par les stéroïdes. Réf Gynécol Obstét 1993 ; 1: 692-697

98- Lindsay PC, Shaw R, Coelingh Bennink HJ et al. The effect of add-back treatment with tibolone on patients treated with gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin (decapeptyl). Fertil Steril 1996 ; 65 : 342-348.

99- Surrey E, Judd H. Reduction of vasomotor symptoms and bone mineral density loss with combined norethindrone and long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist therapy of symptomatic endometriosis : a prospective randomized trial. J Clin Endocrinol Metab 1992 ; 75 : 558-563

100- Moghissi KS, Schlaff WD, Olive DL et al. Goserilin acetate (Zoladex) with or without hormone replacement therapy for the treatment of endometriosis. Fertil Steril 1998 ; 69 : 1056-1062

101- Propst AM, Laufer MR. Endometriosis in adolescents. Incidence, diagnosis and treatment. J Reprod Med 1999 ; 44 : 718

- 102- Audebert A. Les endométrioses. Tome 1, 1 vol, 1994, Laboratoires Takeda, Paris.
- 103- Liang CC, Soong YK, Ho YS. Adolescent endometriosis. J Adolesc Health Care 1981 ; : 321-322
- 104- Vercellini P, Ragni G, Trespidi L, Oldani S, Crosignani PG. Does contraception modify the risk of endometriosis? Hum Reprod 1993 ; 8 : 547-551
- 105- Chiafarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Ricci E, Crosignani PG. Oral contraceptive use and benign gynecologic conditions. Contraception 1998 ; 57 : 11-18
- 106- Vercellini P, Aimi G, Panazza S, De Giorgi O, Pesole A, Crosignani PG. A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study. Fertil Steril 1986 ; 46 : 801-806