

Etat des lieux de la recherche sur l'endométriose en France

Marina Kvaskoff

Epidémiologiste et Chercheuse Inserm

Inserm U1018, Equipe Générations et Santé, Villejuif

Date de rédaction : 28 avril 2019

INTRODUCTION

L'endométriose

L'endométriose est une maladie gynécologique inflammatoire chronique dont la prévalence est estimée à 10% des femmes en âge de procréer (15-49 ans), ce qui représente ~176 millions de femmes dans le monde¹, soit ~15 millions en Europe et **~1,5 millions en France**. Elle est définie par un processus inflammatoire dans lequel des lésions ressemblant à du tissu endométrial (les cellules tapissant la cavité interne de l'utérus) se retrouvent à l'extérieur de la cavité utérine, principalement au niveau de la cavité pelvienne et des ovaires². L'endométriose étant une maladie hormono-dépendante, elle s'observe principalement entre la puberté et la ménopause ; cependant, des cas ont déjà été décrits avant la puberté et les lésions peuvent récidiver chez les femmes ménopausées. Chez les femmes atteintes, les lésions répondent aux hormones du cycle menstruel et saignent comme elles le feraient dans l'utérus, ce qui entraîne une atteinte des tissus, le développement d'adhérences entre les organes et un phénomène d'inflammation important. Ses symptômes incluent dysménorrhées (douleurs menstruelles chroniques), douleurs abdominales acycliques, dyspareunie (douleurs lors des rapports sexuels), dysurie (douleurs lors de la miction), dyschésie (douleurs lors de l'évacuation de selles) et fatigue chronique. Cependant, il n'existe pas de corrélation entre les symptômes douloureux et l'étendue de la maladie. Certains cas sont asymptomatiques, et la maladie est dans ce cas découverte de manière fortuite, le plus souvent lors de l'investigation de problèmes de fertilité ; l'endométriose est en effet l'une des principales causes d'infertilité féminine. La maladie est associée non seulement à une mauvaise qualité de vie, avec des impacts importants sur les activités sociales, professionnelles et quotidiennes des patientes^{3,4}, mais également à un risque plus élevé d'autres pathologies chroniques, telles que le cancer, les maladies auto-immunes, les maladies cardiovasculaires et l'asthme⁵. Malheureusement, l'endométriose est difficile à diagnostiquer – le délai moyen entre l'apparition des symptômes et le diagnostic de la maladie est estimé à 7 ans⁴ – et ses coûts annuels pour le système de soins sont particulièrement élevés – 10 milliards € en France, et 50 milliards € en Europe (Danemark, Suisse, Hongrie, Belgique, Pays-Bas, Italie, France et Royaume Uni)⁶.

Malgré sa fréquence et ses importantes conséquences néfastes en termes de qualité de vie, de risques sur la santé à long-terme et de coûts pour la société, **les causes de l'endométriose sont largement inconnues**⁷. Ce manque de connaissances, allié aux complexités méthodologiques qui rendent son investigation difficile, font que l'endométriose est souvent décrite comme une **maladie énigmatique et complexe**. On manque également de connaissances et de ressources pour **traiter** efficacement la maladie, et pour améliorer son **diagnostic**, sa **prise en charge à long-terme** et la **qualité de vie** des patientes. De plus, on connaît très peu son **histoire naturelle** et les **facteurs qui déterminent sa progression**.

Contexte sociétal

Au niveau mondial, on observe une demande forte et croissante de la société pour le déploiement d'efforts de recherche importants en vue d'améliorer nos connaissances sur l'endométriose. Cette demande de plus en plus pressante s'observe depuis l'entrée de la maladie dans le débat public. En France, l'[Endomarch](#) est organisée annuellement depuis 2014, et une [campagne nationale](#) a été lancée en 2016 pour sensibiliser la population à la maladie. Menées par des associations de

patientes, ces initiatives, qui ont été suivies de nombreuses autres ces dernières années ([ENDOrun](#) organisée annuellement depuis 2018, nombreux articles médias et vidéos de sensibilisation), ont permis de susciter une prise de conscience importante au niveau national.

Au cours des dernières années, plusieurs acteurs (associations de patientes, représentants politiques) ont appelé leurs gouvernements nationaux à financer la recherche sur cette maladie, y compris en France. La nécessité de soutenir la recherche sur l'endométriose a été clairement identifiée par la Commission européenne également : le 12 décembre 2016, la Commission parlementaire européenne sur les droits des femmes et l'égalité des genres a adopté une résolution sur la promotion de l'égalité des genres dans la recherche clinique et en santé mentale ([2016/2096\(INI\)](#)) qui appelle à débloquer des fonds pour promouvoir la recherche sur les **causes de l'endométriose** et ses **traitements** possibles.

Devant le manque important de connaissances sur la maladie et les besoins croissants de la société dans ce domaine, **il est aujourd'hui crucial de mener une recherche qui permettra des avancées significatives dans le domaine de l'endométriose dans les prochaines années**. Malheureusement, peu de fonds sont alloués à la recherche sur la santé des femmes de manière générale, et aucun fonds dédié permettant des projets d'envergure n'existe pour le financement de la recherche sur l'endométriose, en France comme à l'international. Malgré ce contexte global de sous-financement de la recherche sur l'endométriose⁸, les Etats-Unis sont actuellement les leaders mondiaux de cette recherche, bien qu'aucun plan national n'ait été organisé dans ce pays.

L'Australie a connu de récents développements dans ce domaine : en 2018, le Ministre de la Santé australien Greg Hunt a annoncé un [plan d'action national](#) pour l'endométriose, avec un investissement initial de \$2,5 millions (AUD) pour la recherche. En 2019, alors que la communauté scientifique locale [s'interrogeait sur l'état d'avancement](#) de ce plan national, Greg Hunt a annoncé le lancement d'un [plan stratégique national](#) pour la santé des femmes sur 2020-2030 de \$52 millions (AUD), qui inclut l'investissement de plus de \$10 millions (AUD) pour l'endométriose, dont \$9 millions (AUD) dédiés à la recherche. La recherche sur l'endométriose devrait donc donner lieu à des développements dans ce pays dans les prochaines années.

Aujourd'hui, la recherche française a besoin d'être stimulée à son tour afin de développer notre compréhension de l'endométriose dans un contexte national et de contribuer à répondre aux nombreux défis posés par cette maladie. Notre pays a également une carte à jouer en termes de compétitivité internationale et a le potentiel de se positionner en leader dans ce domaine.

Ce rapport est scindé en cinq parties. Après une vue d'ensemble des principaux types de recherche scientifique existants, une deuxième partie rapporte l'état des réflexions internationales sur les priorités de recherche sur l'endométriose, et une troisième propose un état des lieux global de la recherche sur l'endométriose menée actuellement en France en décrivant les principaux projets majeurs en cours. Une quatrième partie décrit brièvement le contexte de la recherche menée à l'international et ouvre enfin sur une dernière partie proposant des perspectives pour financer et stimuler la recherche sur l'endométriose en France.

I. LES DIFFERENTS TYPES DE RECHERCHE MENEES SUR L'ENDOMETRIOSE

En termes de recherche scientifique, on distingue généralement la **recherche fondamentale**, qui vise principalement à produire des connaissances, comprendre les phénomènes naturels et répondre à des questions fondamentales, sans objectif commercial, de la **recherche appliquée**, qui a pour objectifs de générer des produits, procédures, services ou technologies et de répondre à des questions spécifiques qui trouveront une application pratique (**Figure 1**).

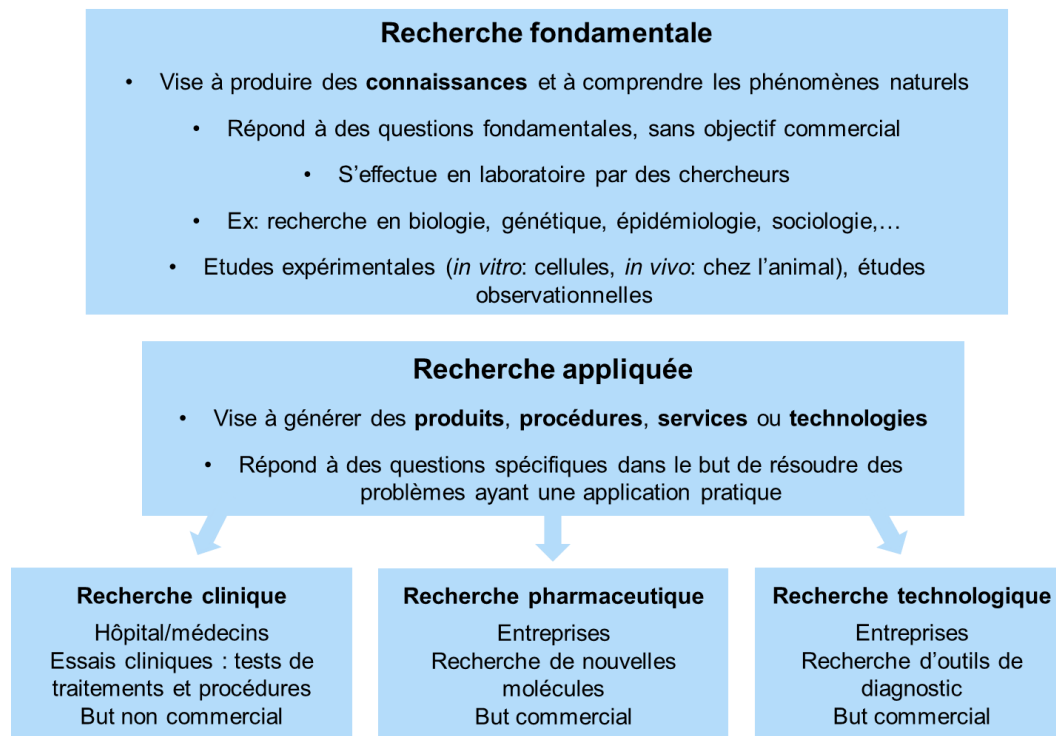


Figure 1. Recherche fondamentale et recherche appliquée

La recherche fondamentale s'effectue en laboratoire par des chercheurs et peut couvrir des études expérimentales (*in vitro* ou *in vivo*) ou observationnelles. Il s'agit par exemple de la recherche en biologie, en génétique, en épidémiologie, en sciences humaines et sociales, etc.

La recherche appliquée inclut entre autres la **recherche clinique**, qui s'effectue à l'hôpital et a pour but de tester des traitements et procédures médicales, sans objectif commercial ; la **recherche pharmaceutique**, qui vise à produire de nouvelles molécules dans un but commercial ; et la **recherche technologique**, qui a pour objectif de rechercher des outils, notamment diagnostiques dans le domaine de l'endométriose, dans un but commercial.

II. PRIORITES DE RECHERCHE POUR L'ENDOMETRIOSE

Depuis 2008, un **groupe de travail international sur les priorités de recherche sur l'endométriose** se forme après chaque édition du congrès mondial sur l'endométriose (*World Congress on Endometriosis*, WCE), organisé tous les 3 ans (dernièrement à Vancouver en mai 2017), pour émettre ou mettre à jour des recommandations de priorités de recherche sur la maladie. L'objectif de ce groupe de travail, organisé conjointement par la *World Endometriosis Society* ([WES](#)) et la *World Endometriosis Research Foundation* ([WERF](#)) et composé de chercheurs, cliniciens et patientes, est de promouvoir une recherche de qualité dans le domaine de l'endométriose au niveau mondial et d'identifier de manière consensuelle les domaines-clés qui nécessitent une investigation. Suite au congrès de São Paulo en 2014 (WCE2014), un total de 66 nouvelles recommandations ont été émises, et 41 sont restées inchangées par rapport au dernier congrès (**107 recommandations** au total)⁹. Ces recommandations couvrent les aspects de **pathogénèse et pathophysiologie** de la maladie (épidémiologie ; génétique, épigénétique, génomique ; biologie fonctionnelle), **symptômes** (douleur ; infertilité ; compétence ovocytaire, folliculogénèse, qualité embryonnaire et développement ; anomalies de l'endomètre, issues de grossesse ; douleur et traitements de l'infertilité optimaux pour les femmes atteintes d'endométriose ; point de vue des patientes),

diagnostic, classification et pronostic (chirurgie, imagerie, biomarqueurs), **prise en charge de la maladie et de ses symptômes** (chirurgie, traitement médicamenteux, autres traitements, médecine personnalisée), **pays à faibles revenus ou ressources** et **politique de recherche** (priorisation et collaboration, stratégies de levées de fonds). Les recommandations émises par le groupe de travail formé au WCE2017 de Vancouver sont actuellement en cours de rédaction et seront publiées d'ici au prochain congrès de 2020.

A côté de cette initiative internationale récurrente, un **projet de définition des priorités de recherche sur l'endométriose** a été réalisé à l'Université d'Edimbourg en Écosse en 2017, en partenariat avec la *James Lind Alliance* – une initiative à but non lucratif au Royaume-Uni dont le but est de faire travailler ensemble patients, entourage des malades et médecins afin de faire émerger les besoins de recherche prioritaires sur une pathologie donnée. L'objectif du groupe de travail sur l'endométriose était d'évaluer les grandes questions-clé auxquelles il est crucial de répondre pour faire progresser nos connaissances et la prise en charge de la maladie¹⁰. Ces priorités de recherche ont d'abord été évaluées à partir de questionnaires en ligne et d'un système de vote, qui ont permis l'identification de 72 questions de recherche actuellement sans réponse, puis par l'organisation d'un atelier auquel ont participé patientes et leur entourage, associations de patientes, médecins et chercheurs. À partir des 30 priorités ayant reçu le plus de votes, les participant.e.s ont sélectionné et ordonné les 10 priorités de recherche suivantes :

1. Peut-on développer un **remède** contre l'endométriose ?
2. Quelles sont les **causes** de l'endométriose ?
3. De quelle façon la plus efficace possible peut-on **éduquer les professionnels de santé** pour réduire les délais de diagnostic et améliorer le traitement et le suivi des femmes atteintes d'endométriose ?
4. Est-il possible de développer un **outil de détection non invasif** pour aider au diagnostic de l'endométriose ?
5. Quels sont les moyens les plus efficaces de maximiser ou de maintenir la **fertilité** des femmes ayant une endométriose suspectée ou confirmée ?
6. Comment peut-on **améliorer le diagnostic** de l'endométriose ?
7. Quel est le moyen le plus efficace de gérer l'**impact émotionnel et psychologique** de l'endométriose, ainsi que la fatigue qui lui est associée, dans la vie quotidienne (y compris via des méthodes médicales, non médicales et d'auto-aide) ?
8. Quels sont les résultats ou les taux de succès des traitements chirurgicaux ou médicamenteux qui visent à **guérir** ou **traiter** l'endométriose (plutôt que d'aider à vivre avec) ?
9. Quel est le moyen le plus efficace d'**arrêter la progression** de l'endométriose et sa propagation à d'autres organes (par exemple après la chirurgie) ?
10. Quels sont les moyens non-chirurgicaux (médicaux et non médicaux) les plus efficaces pour **gérer la douleur et les symptômes** associés à l'endométriose ?

L'identification de ces priorités, de façon générale pour le groupe de travail d'Edimbourg et de manière précise pour ceux du WCE, fournissent une ressource précieuse permettant de s'assurer que les activités de recherche et de financement futures sur l'endométriose seront focalisées sur des questions importantes pour les patientes et les cliniciens qui les soignent. En accord avec ces priorités, la recherche sur l'endométriose devra répondre à plusieurs grands défis dans les prochaines années, et de nombreuses pistes sont prometteuses.

III. LA RECHERCHE SUR L'ENDOMETRIOSE EN FRANCE ET LES PROJETS EN COURS

Jusqu'à présent, la recherche sur l'endométriose en France a principalement concerné la recherche clinique, pour laquelle de nombreux groupes ont mis en place des projets hospitaliers et essais

cliniques. Plusieurs groupes ont travaillé sur la recherche fondamentale, mais celle-ci est plus limitée dans notre pays. Cependant, elle se développe progressivement et de nouveaux groupes émergent. Cette situation se reflète dans les domaines de recherche représentés dans les travaux de doctorat sur l'endométriome. En France, on compte un total de [55 thèses](#) de doctorat soutenues (depuis 1985) ou en cours sur la maladie. Leur répartition par domaine est en effet la suivante :

Médecine	31
Reproduction et développement	2
Immunologie	2
Physiologie, physiopathologie et thérapeutique	2
Radiodiagnostic et imagerie médicale	1
Recherche clinique, innovation technologique, santé publique	1
Santé publique-épidémiologie	4
Biologie cellulaire et moléculaire	4
Biologie santé	1
Sciences de la vie et de la santé	1
Psychologie	2
Sociologie	2
Sciences de l'information et de la communication	1
Sciences économiques	1

Les grands groupes de recherche sur l'endométriome en France et les projets majeurs en cours sont résumés ci-dessous par grands types et domaines de recherche. Il est à noter que cet état des lieux porte sur les projets en cours **connus et visibles**. Cette liste de projets et de groupes de recherche dédiés à l'endométriome n'est donc pas exhaustive, et elle a vocation à s'enrichir au cours du temps.

III.1 LA RECHERCHE CLINIQUE

La recherche clinique menée jusqu'à présent sur l'endométriome en France a essentiellement porté sur les procédures chirurgicales, les traitements médicamenteux et la prise en charge des patientes et de leurs symptômes. Parmi les études enregistrées sur clinicaltrials.gov, on dénombre [35 études](#) de recherche clinique sur l'endométriome en France, dont au moins 15 sont actuellement toujours actives ou en recrutement de patientes ; [2 études](#) sur l'adénomyose ; et [11 études](#) sur les douleurs pelviennes, dont 3 recrutent actuellement des patientes.

De nombreux groupes sont reconnus dans le domaine de la recherche clinique sur l'endométriome en France, comme le reflètent les articles publiés par des groupes français dans ce domaine dans la base de données [PubMed](#). Les recherches de ceux ayant le plus de projets majeurs en cours actuellement sont résumées ci-dessous.

Horace Roman, Clinique Tivoli, Bordeaux (anciennement au CHU de Rouen)

Le [Pr Roman](#) est professeur de chirurgie gynécologique spécialisé dans le traitement de l'endométriome profonde et docteur en épidémiologie. Il est membre du Conseil d'Administration de la *World Endometriosis Society* ([WES](#)), de l'*European Endometriosis League* ([EEL](#)) et de la Société de Chirurgie Gynécologique et Pelvienne ([SCGP](#)). Il a publié plus de [120 articles scientifiques](#) dans le domaine de l'endométriome, et il est l'investigateur principal d'au moins 4 essais et études observationnelles en cours :

- un [essai de phase 2](#) visant à comparer la perte de parenchyme ovarien après ablation d'un endométriome par PlasmaJet vs. cystectomie, via examen d'imagerie 3D post-opératoire auprès de 50 patientes opérées pour un endométriome au CHU de Clermont-Ferrand ou au CHU de Rouen ;

- [CIRENDO](#) (Cohorte Inter Régionale Nord-Ouest des patientes opérées pour une endométriose), une cohorte observationnelle financée par le groupement des 4 CHU de l'Inter Région Nord-Ouest (Lille, Rouen, Amiens, Caen). Cette étude vise à recruter 1500 patientes afin d'étudier les taux de récurrence post-opératoire après 1, 3, 5 et 7 ans de suivi de diverses procédures chirurgicales, ainsi que les facteurs de risque associés à différentes localisations de la maladie, la fonction digestive et le taux de fertilité à long-terme ;
- [MESURE](#) (*MEDical Versus SURgical Treatments of Rectal Endometriosis*), un essai randomisé de 78 patientes visant à comparer l'impact d'un traitement hormonal continu et de la chirurgie rectale curative sur la fonction digestive chez les femmes atteintes d'endométriose profonde avec atteinte rectale sans intention de grossesse ;
- [ENDORE](#) (*Functional outcomes of surgical management of deep endometriosis infiltrating the rectum*), un essai randomisé auprès de 60 patientes visant à déterminer si la résection colorectale dans le traitement de l'endométriose profonde avec atteinte rectale est responsable d'un taux plus élevé de dysfonction digestive et urinaire post-opératoire comparé à l'excision des nodules rectaux (conservation du rectum).

Par ailleurs, le Pr Roman a créé et anime le réseau **FRIENDS** (French coloRectal Infiltrating ENDometriosis Study group), un groupe de travail composé de 56 établissements de soin (33 CHU, 4 hôpitaux généraux, 19 hôpitaux privés) ayant opéré 1135 patientes atteintes d'endométriose profonde du rectum et du colon sigmoïde entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2015 en France¹¹. Dans ce cadre, il anime les rencontres trimestrielles du réseau qui ont lieu lors des congrès nationaux de gynécologie obstétrique en France, au cours desquelles les groupes travaillant sur l'endométriose présentent leurs travaux.

Les groupes composant le réseau au moment du lancement de l'étude sont listés ci-dessous :

- CHU de Rouen:** Pr Horace Roman, Dr Basma Darwish, Dr Julie Ness, Dr Gauthier Dietrich, Dr Benoit Resch, Pr Jean-Jacques Tuech, Dr Emmanuel Huet, Dr Rachid Chatj, Dr Julien Coget, Dr Valérie Bridoux;
- CHU Lille:** Dr Chrystèle Rubod, Pr Pierre Collinet, Pr Guillaume Piessen, Dr Thibaut Crombé, Dr Williams Tessier;
- CHU Toulouse:** Pr Pierre Laguevaque;
- CHU Tenon:** Pr Emile Daraï, Pr Marcos Ballester;
- Hôpital Privé Natécia, Lyon:** Dr Antoine Watrelot, Dr Géraldine Chauvin, Dr Jean Sébastien Lanne;
- CHU Clermont Ferrand:** Pr Michel Canis, Dr Nicolas Bourdel, Pr Jean-Luc Pouly, Dr Anne-Sophie Grémeau, Pr Benoit Rabischong, Pr Karem Slim;
- CHU Nantes:** Dr Stéphane Ploteau, Pr Patrice Lopes, Dr Juliette Podevin;
- Clinique Bouchard, Marseille:** Dr Jean-Philippe Estrade, Dr Brice Gurriet, Dr Alexandre Lazard, Dr Antoine Camerlo, Dr Xavier Hanna;
- CHU Cochin:** Pr Bertrand Dousset, Pr Charles Chapron, Dr Mahaut Leconte, Pr Bruno Borghese;
- Polyclinique Santamaria, Nice et Polyclinique Saint-Jean, Cagnes-sur-Mer:** Dr Sylvain Tassy, Dr Frédéric de France;
- CHU de Strasbourg:** Pr Arnaud Wattiez, Dr Emilie Faller, Dr Cherif Youssef Akladios, Pr Joël Leroy;
- GHPJS Paris:** Dr Eric Sauvanet, Dr Astrid Mephon, Dr Benjamin Angliviel, Dr Jérôme Loriau, Dr Erick Petit;
- CH Versailles:** Dr Pierre Panel, Dr Julien Niro, Dr Arnaud Le Tohic;
- Clinique Millénaire de Montpellier:** Pr Hervé Dechaud, Dr Dominique Cresienzo;
- CHU Rennes:** Pr Jean Lévêque;
- CHU Besançon:** Dr Rajeev Ramanah;
- Clinique de la Muette, Paris:** Pr Patrick Madelenat;
- CHU de Bordeaux:** Pr Hocke Claude, Dr Conri Vanessa, Pr Brun Jean-Luc, Dr Merlot Benjamin, Pr Eric Rullier, Dr Quentin Denost;

CHU Réunion Nord: Dr Julie Eggermont, Pr Peter vonTheobald, Dr Christophe Duchamp;
CHU Lyon Sud: Pr François Golfier, Pr Daniel Raudrant;
CHU Réunion Sud: Dr Gabriele Marc, Pr Malik Boukerrou;
Clinique de la Sagesse, Rennes: Dr Jérôme Blanchot, Dr Jean Vialard, Dr Claire-Marie Roger, Dr Zaka Parwana, Dr Olivier Gérard, Dr Philippe Metzler;
CHU Poissy: Pr Arnaud Fauconnier, Pr Elie Chouillard;
CHU Croix Rousse Lyon: Pr Gil Dubernard;
CHU Tours: Dr Thomas Hebert;
CHU Bichat: Dr Carmen Chis, Dr Martin Koskas;
Clinique Mathilde, Rouen: Dr Benoit Resch, Dr Olivier Foulatier, Dr Vianney Roger;
CHU Amiens: Dr Sophie Sanguin, Dr Lionel Rebibo, Dr Charles Sabbagh;
CHU Dijon: Pr Serge Douvior, Dr Laurence Filipuzzi, Dr Jean-Marc Rousselet;
CHU Angers: Pr Philippe Descamps, Dr Laurent Catala;
CHU Montpellier: Dr Claire Vincens, Pr Bernard Hedon;
Clinique Sud Vendée, Fontenay le Comte: Dr Eric Hermouet, Dr Hervé Briandet, Dr Marc Guillaume;
Polyclinique Kenval, Nîmes: Dr Grégory Triopon;
CHU Beaujon et Clinique Hartmann, Paris: Pr Nizar Aflak;
CHU La Conception, Marseille: Pr Aubert Agostini, Dr Audrey Pivano, Dr Christelle Arbola, Pr Nicolas Pirro, Dr Le Huu Nho Remy;
Clinique Brétéché, Nantes: Dr Pascal Guihard, Dr Benoit Dixneuf, Dr Jean-Philippe Arigon;
CHU Nancy: Dr Cécile Mezan de Malartic, Pr Olivier Morel, Dr Laurent Bresler;
Clinique Clémentville Montpellier: Dr Vincent Deutsch;
CHU Poitiers: Pr Xavier Fritel, Dr Marie-Line Barussaud;
CHU Nîmes: Pr Renaud de Tayrac, Pr Vincent Letouzey, Dr Florent Masia, Pr Michel Prudhomme, Dr Jérémy Ripoché;
Clinique de l'Europe, Rouen: Dr Juan Berrocal, Dr Jean Hugues Maillochaud;
Clinique du Val d'Ouest, Ecully: Dr Benjamin Cotte, Dr Vincent Schreiber, Dr Philippe Guillem;
Clinique du Parc Monceau, Paris: Dr Ludovic Friederich;
CHU Kremlin Bicêtre: Pr Hervé Fernandez;
CHU Limoges: Dr Tristan Gauthier, Pr Muriel Mathonnet;
Clinique Belledonne Grenoble: Dr François Muet;
Polyclinique du Parc Rambot, Aix-en-Provence: Dr François Guillibert;
CHU Hôpital Privé de l'Estuaire, Le Havre: Dr Jean-François Le Digabel, Dr Philippe Chasserant;
CHU Jean Verdier, Bondy: Pr Lionel Carbillon, Dr Jeremy Boujenah;
CHU Caen: Dr Mélusine Turck, Pr Raffaèle Fauvet, Dr Thomas Sarcher;
CHU Trousseau: Dr Chrysoula Zacharopoulou;
CH La Rochelle: Dr Philippe Ferry;
CH du Havre: Dr Eric Legoupils;
CHU Clamart: Pr Xavier Deffieux;
Clinique des Franciscaines, Paris: Dr Deborah Apfelbaum

L'étude publiée fait un état des lieux des lésions d'endométriose profonde du rectum et du colon sigmoïde en France, en décrit les différentes localisations, techniques chirurgicales utilisées et événements indésirables survenus, et suggère que la coelioscopie est une approche de traitement chirurgical efficace pour 90% des patientes, avec un risque acceptable de complications post-opératoires.

Charles Chapron, Hôpital Cochin, APHP, Paris

Le [Pr Chapron](#) est professeur de chirurgie gynécologique et chef du service de gynécologie-obstétrique de l'Hôpital Cochin à Paris. Il a fondé la *Society of Endometriosis and Uterine Disorders (SEUD)* et en a été son premier président. Il a publié plus de [170 articles scientifiques](#) dans le

domaine de l'endométriose. Actuellement, il est notamment l'investigateur principal d'[ENDOBST](#) (Perinatal Consequences of Endometriosis), une étude multicentrique visant à recruter 1500 patientes afin d'évaluer les risques fœtaux et maternels liés à l'endométriose pendant la grossesse. Une [analyse récente](#) de son groupe a suggéré un risque de fausse couche plus important chez les femmes atteintes d'endométriose ; les mécanismes sous-jacents de cette association seront explorés dans l'étude ENDOBST.

A côté de la recherche clinique, le groupe du Pr Chapron travaille en collaboration avec deux groupes de recherche fondamentale de l'Institut Cochin, ceux dirigés par les Pr Daniel Vaiman et Frédéric Batteux (voir la partie III.2). A côté de ces travaux, le groupe réalise également des travaux d'épidémiologie ; ceux-ci visent principalement à étudier les facteurs associés à certains types d'endométriose, ou à explorer certains facteurs de risque dans des études cas-témoins.

Michel Canis, CHU de Clermont-Ferrand

Le [Pr Canis](#) est professeur de chirurgie gynécologique au CHU de Clermont-Ferrand (CHU Estaing) et membre du Conseil d'Administration de la Société de Chirurgie Gynécologique et Pelvienne ([SCGP](#)). Il a publié plus de [120 articles scientifiques](#) dans le domaine de l'endométriose. Il participe à plusieurs essais et études cliniques en cours, telles que MESURE, ENDOFERT (voir plus bas) et l'essai de phase 2 coordonné par le Pr Roman. Le Pr Nicolas Bourdel, qui fait partie du même groupe, est l'investigateur principal du projet [ENDOSTIM](#), qui a pour but d'évaluer la faisabilité d'utiliser la stimulation magnétique trans-crânienne à visée antalgique sur les douleurs pelviennes réfractaires d'endométriose auprès de 24 patientes.

Par ailleurs, le Pr Canis co-dirige, avec le Pr Adrien Bartoli, le groupe de recherche « *Endoscopy and Computer Vision* » ([EnCOV](#)) au sein de l'axe Thérapies Guidées par l'Image de l'[Institut Pascal](#) à l'Université Clermont Auvergne. Le travail de ce groupe de recherche clinique et interdisciplinaire est focalisé sur la vision par ordinateur, l'endoscopie et l'assistance par ordinateur au diagnostic et au geste interventionnel. En ce qui concerne l'endométriose, le groupe du Pr Canis travaille principalement sur l'évaluation de procédures chirurgicales et la qualité de vie des patientes, ainsi que sur des recherches expérimentales sur l'endométriose.

Emile Daraï, Hôpital Tenon, APHP, Paris

Le Pr Daraï est professeur de chirurgie gynécologique et chef du service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction de l'Hôpital Tenon à Paris. Il a publié plus de [120 articles scientifiques](#) dans le domaine de l'endométriose ; sa recherche porte principalement sur la prise en charge chirurgicale de la maladie. Il est notamment l'investigateur principal d'un [essai clinique](#) visant à comparer la coelioscopie à la laparotomie dans le traitement chirurgical de l'endométriose colorectale, et il participe à l'essai MESURE coordonné par le Pr Roman. Une membre de son groupe, le Dr Emmanuelle Mathieu d'Argent, est l'investigatrice principale de l'étude [PREFENDO](#) (*Fertility preservation in case of endometriosis*) qui a pour but d'évaluer l'efficacité de la cryoconservation des ovocytes dans la préservation de la fertilité.

Pierre Collinet, CHRU de Lille

Le [Pr Collinet](#) est professeur en chirurgie gynécologique, chef du service de chirurgie gynécologique de l'Hôpital Jeanne de Flandre au CHRU de Lille, et membre du Conseil d'Administration de la Société de Chirurgie Gynécologique et Pelvienne ([SCGP](#)). Il est également membre de l'équipe de recherche INSERM U1189 [OncoThAI](#) (Thérapies Lasers Assistées par l'Image en Oncologie), qui développe des thérapies minimalement invasives utilisant la lumière laser dans le traitement du cancer. Il a publié [43 articles scientifiques](#) dans le domaine de l'endométriose, et sa recherche porte principalement sur des techniques chirurgicales, notamment la coelioscopie assistée par ordinateur. Actuellement, il est

l'investigateur principal d'[ENDOFERT](#) (*Impact of Complete Surgery of Colorectal Deep Infiltrating Endometriosis on Fertility*), un essai contrôlé randomisé multicentrique qui a pour but de comparer l'impact sur la fertilité de la chirurgie complète de l'endométriose avant la procréation médicalement assistée (PMA) vs. la PMA seule.

Gil Dubernard, Hôpital La Croix Rousse, Hospices Civils de Lyon

Le [Pr Dubernard](#) est professeur de chirurgie gynécologique, chef du service de gynécologie-obstétrique du CHU de la Croix Rousse, Hospices Civils de Lyon, et membre du Conseil d'Administration de la Société de Chirurgie Gynécologique et Pelvienne ([SCGP](#)). Il est également membre du laboratoire [LABTAU INSERM 1032](#), dont les recherches portent sur le développement de traitements par ultrasons. Le Pr Dubernard y mène en particulier un projet de traitement de l'endométriose profonde par la [sonde HIFU](#) (*high-intensity focused ultrasound*) FocalOne par voie transrectale, une technique validée dans le traitement du cancer de la prostate et qui a montré des [résultats prometteurs](#) en [essai de phase I](#) auprès de 5 patientes atteintes d'endométriose profonde. Cette avancée, qui est une première mondiale, demande à être évaluée à plus grande échelle dans un essai multicentrique. Il a publié [26 articles scientifiques](#) dans le domaine de l'endométriose.

III.2 LA RECHERCHE FONDAMENTALE

III.2.1 Recherche épidémiologique

En réponse au manque important de connaissances sur l'endométriose, à la fois en termes de population touchée (le chiffre de 10% étant une estimation très approximative suspectée d'être sous-évaluée), de causes et de progression de la maladie, la recherche épidémiologique a un fort potentiel de développer notre compréhension de la maladie. Ce potentiel porte à la fois sur des indicateurs chiffrés permettant de mesurer l'impact de la maladie au niveau d'une population (épidémiologie descriptive), et sur les facteurs de risque de la maladie, l'étude de son hétérogénéité et de son histoire naturelle (épidémiologie analytique). Cette recherche permettra donc, à terme, d'identifier des groupes à risque d'endométriose et de développer une démarche de prévention de la maladie, mais également de produire les connaissances nécessaires au développement d'une médecine personnalisée et donc à l'amélioration de la prise en charge de l'endométriose.

En France, cette recherche est relativement récente ; elle a commencé à se développer dans deux groupes distincts au cours des 15 dernières années (C. Chapron, M. Kvaskoff), et de nouveaux groupes et projets ont récemment émergé.

Santé Publique France

En 2017, Santé Publique France a lancé un projet de [surveillance épidémiologique de l'endométriose](#) en France et a formé un comité d'appui thématique (CAT) « Santé reproductive et environnement », coordonné par [Joëlle Le Moal](#), épidémiologiste médicale à la [Direction Santé Environnement](#). Le premier objectif de ce projet est de mener une étude de faisabilité sur la mise en place d'une surveillance épidémiologique de l'endométriose à partir des données d'**hospitalisation** (bases de données du Système national des données de santé). Cette étude de faisabilité consiste à développer un algorithme d'identification des cas incidents de cette pathologie au niveau national sur la période 2006-2015. Si le développement de cet algorithme apparaît faisable, le projet sera poursuivi et aura pour objectif à long-terme d'analyser les tendances géographiques et temporelles de l'endométriose prise en charge à l'hôpital en France afin de discuter de ses liens possibles avec l'exposition environnementale aux perturbateurs endocriniens. Cette étude permettra donc de mettre à jour les indicateurs d'incidence de l'endométriose prise en charge à l'hôpital en France¹² et d'apporter des éléments nouveaux en ce qui concerne l'hypothèse d'une influence de ces substances

dans l'étiologie de la maladie. Le groupe de travail (CAT « Santé reproductive et environnement ») est composé des membres suivants :

Equipe projet Santé Publique France : Julie Chesneau (DATA), Sarah Gorla (DATA), Mélina Le Barbier (DSE), Joëlle Le Moal (DSE), Alexia Peyronnet (DSE), Annabel Rigou (DSE).

Groupe d'experts : Michel Canis (CHU de Clermont-Ferrand), Émile Daraï (CHU Tenon, Paris), Arnaud Fauconnier (CHI Poissy-Saint Germain), Vanessa Kahn (Gynécologue obstétricienne en libéral, Fibrome Info France), Marina Kvaskoff (Inserm, UMR 1018, Villejuif), Chrysoula Zacharopoulou (HIA Begin, EndoFrance).

Jean-Philippe Antignac, LABERCA, Oniris, Nantes

Le [Dr Antignac](#) est responsable scientifique du Laboratoire d'Etude des Résidus et Contaminants dans les Aliments ([LABERCA](#)) à l'École nationale vétérinaire, agroalimentaire et de l'alimentation ([Oniris](#)) à Nantes. Son groupe de recherche travaille sur les effets des contaminants chimiques (notamment des perturbateurs endocriniens) sur la santé. Ce groupe a récemment développé une recherche sur l'endométriome ; ses travaux dans ce domaine sont centrés sur l'évaluation de la concentration biologique de substances chimiques à effet perturbateur endocrinien en relation avec le risque de la maladie – comme par exemple dans le projet [ENDOTOX](#), une étude cas-témoin qui visait à comparer la concentration en retardateurs de flamme bromés dans le tissu adipeux de 38 femmes atteintes d'endométriome et 38 femmes non atteintes. Le groupe du Dr Antignac a publié [5 articles scientifiques](#) sur l'endométriome et il collabore activement avec le Dr Ploteau, qui a effectué sa thèse de sciences sur ce sujet sous la direction du Dr Antignac.

Charles Chapron, Hôpital Cochin, APHP, Paris

En termes d'épidémiologie, le groupe de recherche du Pr Chapron travaille principalement sur les conséquences fœtales et maternelles de l'endométriome lors de la grossesse, avec notamment un projet en cours à l'interface entre la recherche clinique et la recherche épidémiologique (ENDOBST, voir la partie III.1). Son groupe a également publié [13 articles](#) sur les facteurs associés à différents types de lésions d'endométriome ou sur certains facteurs de risque (facteurs anthropométriques, mode de vie, groupe sanguin) de la maladie dans des études cas-témoin hospitalières.

Marina Kvaskoff, Inserm U1018/CESP, Equipe « Générations et Santé », Gustave Roussy, Villejuif

Le [Dr Kvaskoff](#) est épidémiologiste et CR Inserm et dirige un [groupe de recherche](#) au sein de l'équipe « Générations et Santé » du Centre de Recherche en Epidémiologie et Santé des Populations (Inserm U1018) à Gustave Roussy à Villejuif. Ce groupe travaille sur l'endométriome et le cancer dans différentes populations d'étude. Sa recherche sur l'endométriome est centrée sur l'épidémiologie descriptive et analytique de la maladie, à partir de différents outils épidémiologiques (les cohortes [ComPaRe](#), [CONSTANCES](#), [E3N-E4N](#), [ELFE](#)) permettant chacun de répondre à des objectifs spécifiques. Cette recherche a notamment pour objectifs : 1) de préciser la prévalence et l'incidence de l'endométriome, 2) de mieux comprendre l'histoire naturelle de la maladie et son hétérogénéité, 3) d'identifier ses facteurs de risque et 4) d'étudier ses conséquences à long-terme. Le groupe a publié [15 articles scientifiques](#) dans ce domaine. Le Dr Kvaskoff est responsable de la thématique « Endométriome » dans chacune de ces cohortes, dont les caractéristiques sont décrites ci-dessous.

▪ Cohorte [ComPaRe](#)

ComPaRe (Communauté de Patients pour la Recherche ; PI : P. Ravaud) est une cohorte prospective ayant pour objectif de suivre 100 000 patients atteints de maladies chroniques sur 10 ans. La cohorte, lancée en 2016, a déjà inclus 25 000 patients qui répondent tous les mois à des questionnaires sur leur maladie chronique, quelle qu'elle soit. C'est dans ce contexte qu'a été lancée

[ComPaRe-Endométriose](#), une cohorte de patientes atteintes d'endométriose recrutées depuis fin 2018 qui seront suivies pendant 10 ans. Près de 8000 patientes ont déjà été incluses, ce qui fait de ComPaRe-Endométriose la cohorte de malades dédiée à l'endométriose la plus importante au niveau international. Le Dr Kvaskoff est responsable scientifique de la cohorte et présidente de son comité scientifique, une équipe pluridisciplinaire composée de 16 membres (patientes, clinicien.ne.s et chercheur.e.s). Les données recueillies dans cette population permettront notamment de mieux comprendre l'histoire naturelle de l'endométriose, son hétérogénéité, ainsi que de documenter le vécu des patientes. Ce projet a reçu le soutien de plusieurs associations qui ont permis de contribuer à son démarrage : [ENDOMind](#), [EndoFrance](#), [MEMS Métropole](#) et les [Chroniques Endométriques](#).

▪ Cohorte [CONSTANCES](#)

CONSTANCES (PI : M. Zins et M. Goldberg) est une cohorte prospective nationale de 200 000 participants (~105 000 femmes) âgés de 18 à 69 ans, représentative de la population française affiliée au régime général de la Sécurité sociale en termes d'âge, sexe et niveau socio-économique. Le projet ENDOEPI construit par le Dr Kvaskoff dans cette cohorte a pour objectif de préciser les indicateurs de prévalence et d'incidence dans la population générale adulte et d'examiner les associations entre les expositions environnementales et le risque d'endométriose.

▪ Cohorte [E4N](#)

E4N (Etude Epidémiologique auprès des Enfants des femmes E3N ; PI : G. Severi) est une cohorte prospective trans-générationnelle comprenant ~100 000 femmes affiliées à la MGEN, nées en 1925-1950 et suivies depuis 1990 (cohorte E3N, Génération 1), leurs conjoints (~20 000 pères de leurs enfants, Génération 1), leurs enfants (~50 000, Génération 2) et leurs petits enfants (~20 000, Génération 3). Le Dr Kvaskoff est responsable de la thématique « Santé des femmes » dans l'équipe et son groupe a réalisé plusieurs analyses sur l'endométriose dans la cohorte E3N. Les données sur la maladie ainsi que sur les expositions ont été caractérisées et suivies de manière prospective depuis près de 30 ans dans cette population. Ces informations sont complétées par des données collectées de manière prospective également chez les femmes des générations 2 et 3 dans E4N.

▪ Cohorte [ELFE](#)

ELFE (Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance ; PI : MA Charles) est une étude de cohorte prospective qui suit depuis la naissance 18 000 enfants nés en 2011 en France métropolitaine. Les projets développés par le Dr Kvaskoff dans cette cohorte permettront, à terme, d'estimer la prévalence et l'incidence de la maladie dans la population adolescente et d'explorer les facteurs de risque d'endométriose spécifiquement chez l'adolescente, population pour laquelle aucune donnée prospective n'est disponible actuellement.

III.2.2 Recherche sociologique

Actuellement, seuls deux projets de recherche en sociologie de l'endométriose sont connus et menés en France. Ils sont portés par :

Anne-Charlotte Millepied, doctorante en sociologie à l'Ecole des Hautes Etudes en Sciences Sociales (EHESS) à Paris, à l'Institut de recherches interdisciplinaires sur les enjeux sociaux (Iris) et à l'Université de Genève, Institut des Etudes Genre. Le projet de thèse de Mme Millepied s'intitule « Les mondes de l'endométriose : pratiques, savoirs et techniques autour d'une maladie chronique » et est réalisé sous la direction de Michel Bozon (Institut National d'Etudes Démographiques) et Delphine Gardey (Université de Genève).

Margaux Nève de Mévergnies, doctorante en sociologie à l'Ecole des Hautes Etudes en Sciences Sociales (EHESS) à Paris et à l'Institut Interdisciplinaire d'Anthropologie du contemporain (IIAC), Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique. Le projet de thèse de Mme Nève de Mevergnies, intitulé

« Endométriose: est-ce que tu en souffres ? Un enjeu de santé publique situé aux frontières de l'expertise profane et savante », est réalisé sous la direction de Philippe Bataille (EHESS).

A.C. Millepied et M. Nève de Mevergnies font toutes deux partie du comité scientifique de ComPaRe-Endométriose et mettent actuellement en place dans la cohorte un projet de recherche quantitative en sociologie, à l'interface avec l'épidémiologie. Leurs travaux de doctorat fourniront des résultats uniques et pionniers dans le domaine de la sociologie de l'endométriose en France.

III.2.3 Recherche en génétique et épigénétique

Stéphane Ploteau, CHU de Nantes

Le [Dr Ploteau](#) est chirurgien gynécologue et docteur en épidémiologie. Son groupe a mis en place un projet de recherche intitulé « [Identification de Facteurs Génétiques de prédisposition à l'Endométriose par Séquençages Haut Débit](#) », financé par l'association [ENDOmIND](#) et dont il est co-responsable avec le Dr Bertrand Isidor. Il s'agit a priori du seul projet de recherche en génétique sur les formes familiales de l'endométriose en France.

A côté de ces travaux en génétique, le Dr Ploteau travaille en collaboration avec l'équipe du Dr Antignac sur les relations entre polluants chimiques et risque d'endométriose (voir la partie III.2.1). Il travaille également en recherche clinique et est notamment l'investigateur principal de l'étude [DOPEC](#) (*Neurophysiological validation of the clinical criteria of sensitization in chronic pelvic and perineal pain population*), un essai clinique sur les douleurs pelviennes auprès de 60 patientes ; ce projet vise à comparer les niveaux de tolérance aux douleurs pelviennes chez les femmes ayant des douleurs pelviennes ou périnéales chroniques avec sensibilisation et chez celles sans sensibilisation. Le Dr Ploteau a publié [18 articles scientifiques](#) sur l'endométriose.

Daniel Vaiman, INSERM UMRS 1016, CNRS UMR8104, Université Paris Descartes, Equipe "Des Gamètes à la Naissance : Génomique, Epigénétique et Physiopathologie de la Reproduction", Institut Cochin, Paris

Le [Pr Vaiman](#) est DR1 Inserm et dirige l'équipe « Génomique, Epigénétique et Physiopathologie de la Reproduction » de l'Institut Cochin. Son [équipe de recherche](#) travaille sur la physiologie de la reproduction et les mécanismes pathophysiologiques impliqués dans les maladies reproductives fréquentes, dont l'endométriose. Au sein de l'équipe, son [groupe de recherche](#) propre s'intéresse à la génétique et l'épigénétique des maladies utérines et de la grossesse. L'endométriose est l'une de ses thématiques d'intérêt ; en particulier, son groupe, qui a publié [16 articles](#) sur la maladie, a mené une étude pan-génomique de méthylation de l'ADN dans l'endométriose. L'objectif de ces recherches est d'explorer les mécanismes liant la méthylation de l'ADN (ainsi que la dérégulation des miARN) à l'altération de l'expression des gènes dans l'endométriose en utilisant des approches de biologie moléculaire sur des modèles cellulaires. Il s'agit a priori des seules recherches en cours en France dans le domaine de l'épigénétique de l'endométriose.

III.2.4 Autres recherches fondamentales sur l'endométriose

Frédéric Batteux, INSERM UMRS 1016, CNRS UMR8104, Université Paris Descartes, Equipe "Pathogénie et traitements innovants de la sclérodémie systémique et des maladies fibro-inflammatoires chroniques", Institut Cochin, Paris

Le [Pr Batteux](#) est PU-PH à l'Université Paris V et co-dirige l'équipe « Pathogénie et traitements innovants de la sclérodémie systémique et des maladies fibro-inflammatoires chroniques » avec le Pr Allanore à l'Institut Cochin. Son [équipe](#) a pour objectif de déchiffrer les mécanismes moléculaires menant à l'établissement d'une tolérance immunitaire au soi, et donc à prévenir les manifestations et maladies auto-immunes. Son [groupe de recherche](#) au sein de l'équipe étudie le rôle du stress

oxydant dans la physiopathologie des maladies caractérisées par une prolifération et/ou une inflammation excessive, dont l'endométriose. Le groupe a publié [27 articles](#) scientifiques dans le domaine de l'endométriose et ses résultats ont notamment suggéré que l'endométriose sévère était fortement [associée au stress oxydatif](#).

Angela Giangrande, Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC), Inserm U964, Université de Strasbourg

La Pr Giangrande dirige l'[équipe](#) « Génomique fonctionnelle et cancer » de l'IGBMC à Strasbourg. Son groupe travaille sur la biologie du développement du système immunitaire et du système nerveux et a publié une [étude en 2016](#) chez la drosophile qui a mis en évidence un nouveau régulateur du fonctionnement du système reproducteur, le facteur stéroïdogénique SF-1, qui a été conservé chez les mammifères, et dont la mauvaise régulation est associée à l'endométriose.

III.3 LA RECHERCHE DE BIOMARQUEURS DE DETECTION PRECOCE

Depuis les dernières recommandations de la Haute autorité de santé (HAS) et du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) en 2017¹³, le standard de référence pour le diagnostic de l'endométriose est l'imagerie médicale (échographie pelvienne endovaginale et IRM pelvienne), alors que la référence était encore il y a peu le diagnostic chirurgical par coelioscopie, comme c'est toujours le cas dans de nombreuses régions du monde. Cependant, ces techniques d'imagerie dépendent largement de l'expertise du radiologue et ne permettent pas de détecter tous les types de lésions^{2,14}. Dans ce contexte, et au vu des importants délais de diagnostic, la disponibilité d'un test diagnostique par échantillon biologique représente un potentiel important d'amélioration du diagnostic de l'endométriose et de la qualité de vie des patientes. Si aucun biomarqueur n'a été validé jusqu'à présent, ce champ de recherche, qui se situe à l'interface entre la recherche clinique et la recherche technologique, est en plein essor.

Plusieurs groupes français travaillent sur la recherche de biomarqueurs de détection précoce de l'endométriose. Le plus proéminent dans ce domaine est la **start-up Endodiag dirigée par Cécile Réal**. Le groupe a récemment obtenu un [projet H2020](#) auprès de la Commission européenne, [EndoSearch](#), qui a pour but de valider un test diagnostique non-invasif basé sur l'analyse de tissu endométrial pour évaluer la présence d'endométriose. Un total de 18 centres cliniques experts de l'endométriose sont impliqués au niveau international. Le groupe travaille également à la recherche de biomarqueurs dans plusieurs autres types d'échantillons biologiques.

Par ailleurs, le **groupe du Pr Canis** a reçu le soutien de la [Fondation de l'avenir](#) pour un [projet de recherche](#) et de validation d'anomalies d'expression dans l'endomètre de patientes atteintes d'endométriose.

Les [travaux de thèse](#) de **Loren Méar**, doctorante dans l'**Unité Gamètes-Implantation-Gestation (GIG)** de l'Université de Versailles St Quentin-en-Yvelines à Montigny le Bretonneux, portent sur la recherche de biomarqueurs de l'endométriose par des approches de protéomique et de protéomique intégrative (thèse dirigée par les Prs François Vialard et Charles Pineau). Ces travaux ont reçu un financement de l'association ENDOmind.

Par ailleurs, le groupe du [Pr Jean Vialard](#), gynécologue à la Clinique de la Sagesse à Rennes, est soutenu par l'association [EndoFrance](#) pour un projet d'étude des biomarqueurs de l'endométriose.

III.4 LA RECHERCHE PHARMACEUTIQUE

Les projets de recherche pharmaceutique en cours pour le traitement de l'endométriose, soumises au secret industriel, ne sont pas visibles et il est donc difficile de faire un état des lieux de cette recherche. Cependant, il est probable que des laboratoires pharmaceutiques travaillent actuellement à l'élaboration de nouveaux traitements de la maladie et de ses symptômes.

III.5 AUTRES PROJETS EN COURS

Cet état des lieux de la recherche sur l'endométriose en France, qui rapporte les projets en cours connus et visibles des groupes de recherche majeurs français, est **non exhaustif**. En effet, la recherche clinique sur l'endométriose étant menée par de nombreux groupes en France, seuls ceux ayant des projets majeurs en cours sont présentés dans ce rapport. Par ailleurs, de nombreux projets de recherche en cours de développement peuvent ne pas être actuellement visibles. C'est par exemple le cas de projets présentés lors de congrès ou de sessions FRIENDS et non encore mis en œuvre, ou de projets en phase de développement et non encore déposés ou sur lesquels il n'y a pas encore eu de communication, comme on peut en voir sur le site de l'association [EndoFrance](#) ; par exemple : la base de données NO ENDO (groupe du Pr Nicolas Bourdel à Clermont-Ferrand), qui vise à créer un outil informatique de recherche clinique permettant d'obtenir une base de données « online », accessible via des systèmes de sécurité adaptés ; le projet ENDO ALGO BASE (groupe du Pr Chrystèle Rubod au CHRU de Lille), qui vise à créer une base de données de patientes atteintes d'endométriose pelvienne et prises en charge au CHRU ; le projet [ENDORA](#) (Dr Alix Sesques, groupe du Pr François Golfier, CHU de Lyon), qui a pour but de créer une base de données de patientes atteintes d'endométriose profonde et opérées en région Rhône-Alpes et de les suivre à 5 ans avec pour objectif d'améliorer la prise en charge des patientes ; ou encore le projet ENDOCAP (équipe du Pr Arnaud Fauconnier au CHI de Poissy), qui vise à mesurer le degré d'handicap des patientes.

III.6 CONCLUSION

En conclusion, la **recherche clinique** sur l'endométriose est le type de recherche le plus représenté actuellement sur le territoire français ; cependant elle doit continuer ses efforts afin de mener à la découverte de traitements efficaces de l'endométriose et d'améliorer le diagnostic et la prise en charge des patientes, domaines pour lesquels nous manquons toujours de réponses claires. En revanche, la **recherche fondamentale** française est limitée et il est crucial qu'elle se développe davantage dans les prochaines années. L'enjeu est d'améliorer nos connaissances de la pathogénèse et de la physiopathologie de l'endométriose, de ses facteurs de risque, de son histoire naturelle et de ses conséquences chez les patientes, dans l'objectif de mieux cerner l'étendue et l'hétérogénéité de la maladie. L'identification des différentes formes de la maladie est en effet l'un des grands défis de la recherche ; elle permettra de développer une médecine personnalisée de l'endométriose, comme cela a été le cas ces dernières décennies pour des pathologies hétérogènes telles que certains types de cancer, pour lesquels les traitements sont aujourd'hui adaptés en fonction du type de tumeur grâce aux dernières connaissances acquises. La **recherche de biomarqueurs de détection** précoce est menée par plusieurs groupes dans notre pays, et cette recherche est aussi porteuse d'enjeux importants puisque la découverte de biomarqueurs permettrait de réduire significativement les délais de diagnostic et de diminuer leur impact sur la qualité de vie des patientes. Enfin, la **recherche de nouveaux traitements médicamenteux** de la maladie est également essentielle puisque les traitements actuellement disponibles ne sont pas satisfaisants pour traiter efficacement la maladie ou diminuer ses symptômes.

Au total, **tous les types et domaines de recherche seront nécessaires** afin de faire progresser nos connaissances de l'endométriose dans ses différents aspects et de répondre aux différents défis posés par la maladie, et cette recherche gagnera à être **multidisciplinaire**.

IV. RECHERCHE SUR L'ENDOMETRIOSE A L'INTERNATIONAL

Au niveau international, la recherche sur l'endométriose semble être également majoritairement clinique, bien que la recherche fondamentale semble généralement plus développée qu'en France. Cependant, davantage d'études cliniques sont enregistrées par des pays européens sur le site *clinicaltrials.gov* : on compte [365 études cliniques](#) sur l'endométriose tous pays confondus (dont au moins 115 sont en recrutement ou statut actif), parmi lesquelles 147 proviennent d'Europe, 83 d'Amérique du Nord, 43 d'Asie de l'Est, 18 du Moyen Orient et 17 d'Afrique (comme on peut le voir sur cette [carte](#)). En ce qui concerne l'adénomyose, [55 études cliniques](#) sont enregistrées (dont au moins 15 sont en recrutement/statut actif), la plupart d'entre elles en Asie de l'Est (n=20) et en Europe (n=12) ([carte](#)), et on compte [428 études cliniques](#) sur les douleurs pelviennes (dont 104 en recrutement/statut actif), la plupart d'entre elles en Amérique du Nord (n=174) et en Europe (n=101) ([carte](#)).

Les **Figures 2 et 3** ci-dessous montrent l'évolution du nombre d'articles publiés sur l'endométriose respectivement dans le monde et en France depuis 1980. En France comme à l'international, les recherches sur l'endométriose ont commencé à être plus nombreuses à partir des années 2000, et elles se sont particulièrement intensifiées ces 5 dernières années.

Tout comme dans le paysage français, de nombreux groupes experts en recherche clinique sur l'endométriose sont reconnus au niveau international, il serait donc difficile de faire un état des lieux exhaustif de ces groupes et de leurs recherches. De nombreux groupes sont également experts dans différents domaines de la recherche fondamentale sur l'endométriose.

Sociétés savantes internationales

Plusieurs sociétés savantes internationales sont reconnues dans le domaine de l'endométriose. Les plus proéminentes sont les organisations mondiales, la **World Endometriosis Society (WES)** et la **World Endometriosis Research Foundation (WERF)**. WES est l'organisation globale pour la pratique clinique, la recherche, l'enseignement et la sensibilisation à l'endométriose au niveau mondial. Elle regroupe des experts reconnus sur le plan international et atteint sa mission via différentes actions, notamment l'organisation du *World Endometriosis Congress*, qui a lieu tous les 3 ans, la participation à des congrès et séminaires nationaux et internationaux sur l'endométriose et l'adénomyose, la coordination de réseaux internationaux de recherche, sa collaboration avec la *World Endometriosis Research Foundation (WERF)*, et son travail avec les gouvernements nationaux et internationaux pour la reconnaissance de l'endométriose et de l'adénomyose en tant que pathologies nécessitant un investissement en termes de recherche fondamentale et de campagnes de sensibilisation. La WES compte deux membres français : le Pr Horace Roman (*Representative, WES Ambassador*) et le Dr Marina Kvaskoff (*Member of the Young WES Board, Young WES Ambassador*).

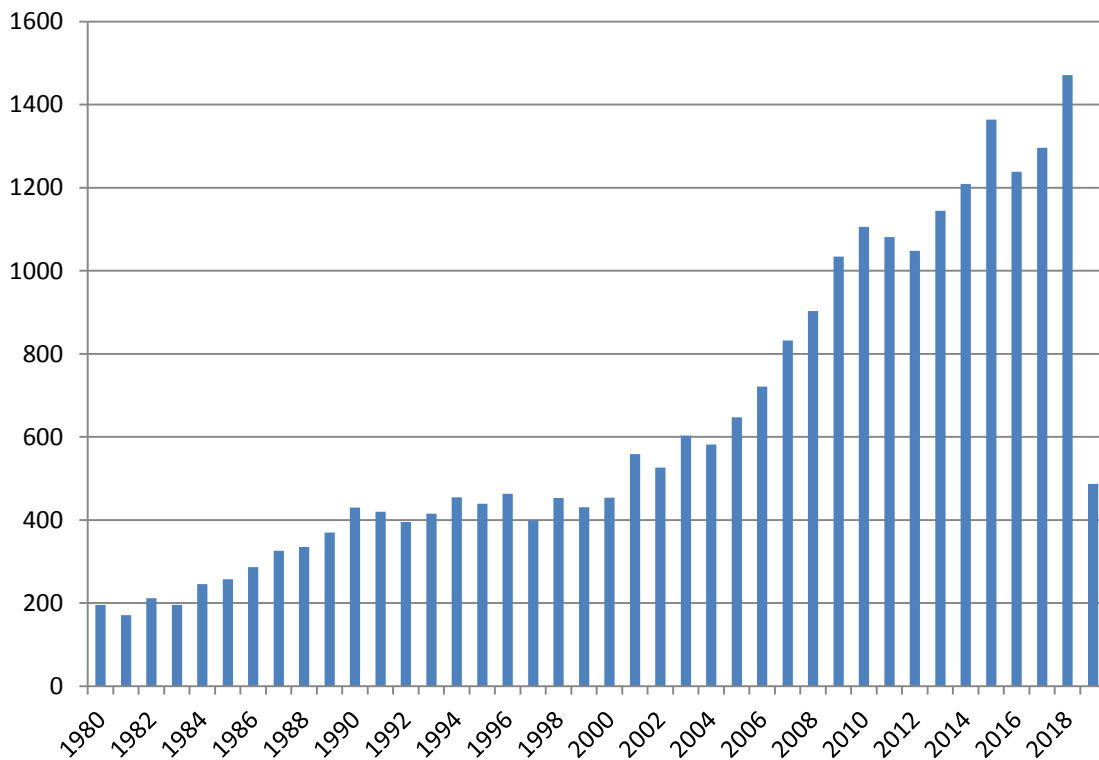


Figure 2. Nombre d'articles publiés sur l'endométriose depuis 1980 dans le monde
 Source : [PubMed Medline](#)

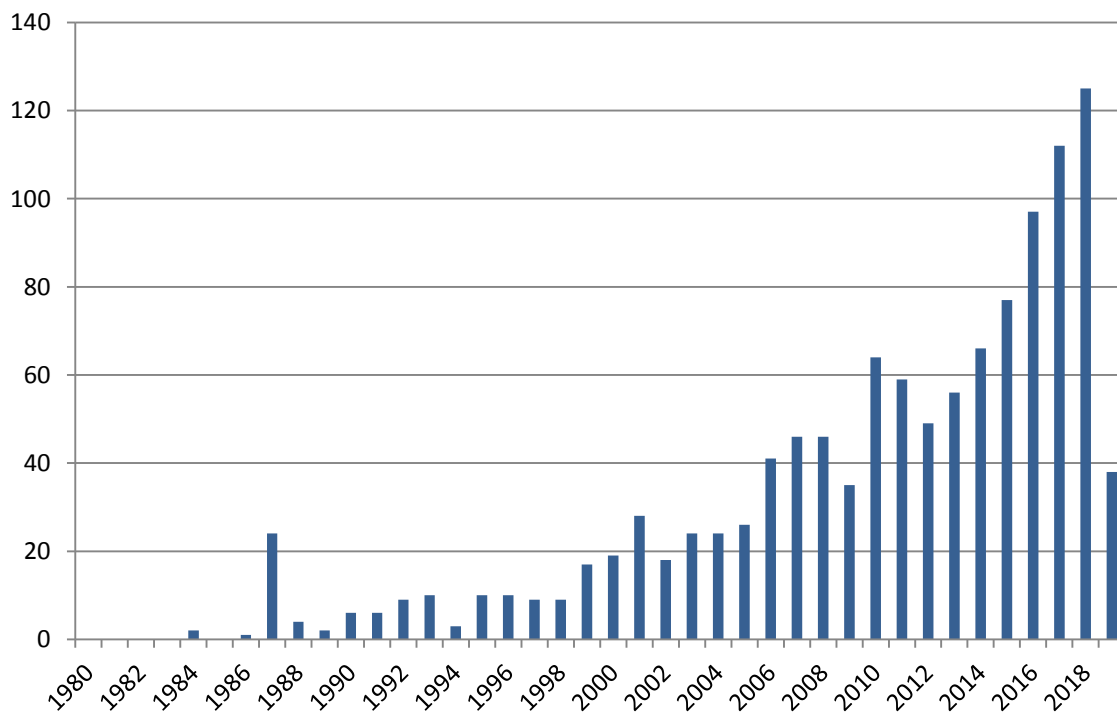


Figure 3. Nombre d'articles publiés sur l'endométriose depuis 1980 en France
 Source : [PubMed Medline](#)

La WERF, dont la mission est de faciliter la recherche sur l'endométriose au niveau international en vue d'améliorer nos connaissances de la maladie et ses traitements, a mis en place un projet d'harmonisation des données et des banques biologiques sur l'endométriose, **Endometriosis Phenome and Biobanking Harmonisation Project (EPHect)**. Cette initiative, qui a rassemblé 34 centres cliniques et académiques et 3 partenaires industriels dans 16 pays, a permis d'établir des protocoles de collecte de données et d'échantillons biologiques pour les études menées sur l'endométriose, qui sont disponibles [en ligne](#)¹⁵⁻¹⁸. Grâce à ce projet, la recherche future permettra de faire des découvertes à grande échelle, de comparer les résultats uniformément entre les pays et de mieux connaître les causes de l'endométriose et son hétérogénéité.

Trois autres organisations internationales sont à citer : la **Society of Endometriosis and Uterine Disorders (SEUD)**, l'**European Endometriosis League (EEL)**, et l'**European Society of Human Reproduction and Reproductive Embryology (ESHRE)**, qui a formé un [groupe d'intérêt sur l'endométriose](#) et émet des [recommandations de prise en charge de l'endométriose](#) au niveau européen (la nouvelle mise à jour est actuellement en cours et devrait paraître en 2020).

Les congrès internationaux majeurs dans le domaine de l'endométriose sont listés ci-dessous.

Congrès internationaux sur l'endométriose

- *World Congress on Endometriosis* (organisé tous les 3 ans – [WCE2020](#) : 8-11 mai 2020 à Shanghai)
- Congrès annuel de l'*European Congress on Endometriosis* (ECE – [ECE2019](#) : 5-7 décembre 2019 à Prague)
- Congrès annuel de l'*European Society of Human Reproduction and Reproductive Embryology* (ESHRE – [ESHRE2019](#): 23-26 juin 2019 à Vienne)
- Congrès annuel de la Society of Endometriosis and Uterine Disorders (SEUD – [SEUD2019](#): 16-18 mai 2019 à Montréal)
- Congrès annuel de l'*American Society of Reproductive Medicine* (ASRM – [ASRM2019](#): 12-16 décembre 2019 à Philadelphie)
- Australian Gynaecological Endoscopy Society (AGES – [AGES2019](#): 2-3 août 2019 à Melbourne)
- European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE – [ESGE2019](#): 6-9 octobre 2019 à Thessaloniki)

Les événements scientifiques sur l'endométriose au niveau international sont régulièrement mis à jour sur cette [page](#) de la plateforme endometriosis.org.

V. PROPOSITIONS POUR LE DEVELOPPEMENT DE LA RECHERCHE SUR L'ENDOMETRIOSE EN FRANCE

Les précédents projets de recherche sur l'endométriose menés en France, majoritairement cliniques, semblent avoir été principalement financés par le biais des [appels à projets généraux](#) du Ministère des Solidarités et de la Santé, tels que les Programmes Hospitaliers de Recherche Clinique (PHRC). Les associations de patientes ont également participé au financement de plusieurs projets. Certains groupes ont également reçu un financement de la Commission européenne ([projet H2020 EndoSearch](#), [Projet Marie Curie MELEND02](#)) ou via certains prix de recherche (ex : [Prix Jeunes Chercheurs](#) de la Fondation Bettencourt-Schueller). Les précédents projets de thèse ont été financés par les systèmes de financement de recherche doctorale classiques. En revanche, aucun projet sur l'endométriose n'a été retrouvé à ce jour dans les archives des projets retenus par l'[Agence nationale de la recherche](#), ni dans celles de fondations généralistes telles que la [Fondation de France](#) ou la [Fondation pour la Recherche Médicale](#) (N.B. : un [don](#) a récemment été fait à cette dernière pour la recherche sur l'endométriose).

Aux Etats-Unis, où les moyens dédiés à la recherche sont réputés plus importants que dans les pays européens, les *National Institutes of Health (NIH)* – principal organisme de financement de la recherche américaine – ont financé [27 projets de recherche sur l'endométriose à hauteur d'un total de \\$7 millions en 2018](#). Ce montant annuel, qui peut paraître plus important que ceux alloués à la recherche sur l'endométriose en Europe (et qui est équivalent au montant proposé par le [plan national australien](#) pour la décennie 2020-2030), place malgré tout l'endométriose dans les domaines les moins financés par cet organisme, loin derrière de nombreux problèmes de santé tout aussi fréquents, tels que le diabète - \$1 milliard - ou l'asthme - \$304 millions. Certains projets américains sont également financés via du mécénat ; c'est par exemple le cas des recherches du [Boston Center for Endometriosis](#), principalement financées par la Fondation Marriott. De plus, bien que dans des montants limités, certains fonds de recherche sont dédiés à l'endométriose sur le territoire américain, tels que ceux mis à disposition par le biais d'appels à projets par l'*Endometriosis Research Center (ERC)* ou l'*Endometriosis Foundation of America (EFA)*.

Plusieurs idées peuvent être proposées pour le financement de projets de recherche sur l'endométriose en France :

- La création d'un **fonds national dédié** à la recherche sur l'endométriose et la mise en place d'un **appel à projets de recherche** spécifique national via les Ministères de la Santé et de la Recherche, comme cela existe actuellement dans le cadre du « [Plan cancer](#) », avec des priorités orientées vers le financement de recherches sur l'endométriose qui permettront de répondre aux manques de connaissances sur la maladie ;
- La mise en place d'un [plan national thématique](#) ou d'un [programme scientifique transversal](#) sur l'endométriose à l'*Inserm*, aboutissant à des appels à projets permettant de sélectionner et de financer des projets de recherche innovants sur l'endométriose ;
- La création d'une **Fondation** ou d'une **Société Française pour la Recherche sur l'Endométriose**, comme c'est le cas pour de multiples pathologies en France, ou pour l'endométriose aux Etats-Unis ([EFA](#)), qui pourrait être alimentée par des fonds publics et/ou du mécénat.

La création d'opportunités de financement dédiées à la recherche sur l'endométriose en France permettrait non seulement de financer les projets de groupes existants qui ne pourraient être mis en place ou poursuivis faute de moyens, mais également de stimuler la recherche sur l'endométriose en France, qui verra de nouveaux groupes de recherche se développer en conséquence. L'existence de fonds nationaux dédiés au développement de la recherche sur l'endométriose permettrait également de fédérer les efforts de recherche vers des grandes priorités nationales, et ainsi de favoriser les échanges et collaborations entre équipes françaises. La conjonction de ces efforts permettra à la France de se positionner dans la compétitivité internationale des découvertes sur l'endométriose et de figurer parmi les leaders des progrès scientifiques dans ce domaine.

CONCLUSION

En conclusion, la recherche sur l'endométriose menée jusqu'à présent en France a principalement concerné la recherche clinique. La recherche fondamentale est largement plus limitée, bien que de nouveaux groupes aient émergé ces dernières années. Une recherche de biomarqueurs de détection précoce se développe actuellement sur le territoire français ; en revanche, les projets en cours en termes de recherche pharmaceutique sont inconnus.

La recherche internationale est plus avancée aux Etats-Unis, où les moyens alloués à la recherche sur l'endométriose sont plus importants que dans les pays européens, et des développements sont à attendre dans les prochaines années en Australie, où un plan d'action national vient d'être lancé avec la création d'un fonds dédié.

Chaque type de recherche porte des enjeux spécifiques importants et cruciaux pour faire progresser nos connaissances sur l'endométriose, et le développement de chacun d'entre eux sera nécessaire pour répondre aux nombreux défis posés par la maladie. Des priorités de recherche internationales ont été émises et sont régulièrement mises à jour par un groupe de travail mis en place par la *World Endometriosis Society* et la *World Endometriosis Research Foundation*, sur lesquelles notre pays peut se baser pour orienter ses efforts de recherche nationaux.

Si elles peuvent être appliquées, les perspectives proposées pour financer et stimuler la recherche sur l'endométriose en France permettront de développer nos connaissances de la maladie, et donc d'améliorer 1) le traitement, le diagnostic et la prise en charge de l'endométriose en France (recherche appliquée : recherche clinique, recherche de biomarqueurs de détection et de traitements médicamenteux), et 2) notre compréhension de la pathogénèse et de la physiopathologie de la maladie, de ses facteurs de risque, de son histoire naturelle et de ses conséquences chez les patientes, dans le but de découvrir les différentes formes de la maladie et de développer, à terme, une prévention ainsi qu'une médecine de précision pour l'endométriose (recherche fondamentale).

CONTACT

Email : marina.kvaskoff@inserm.fr

Twitter : [@MKvaskoff](https://twitter.com/MKvaskoff)

Page web : www.marinakvaskoff.com

PIECES JOINTES

- Kvaskoff M, Conférence publique lors de l'Endomarch France 2018 : « Point sur la recherche sur l'endométriose »
- Kvaskoff M, Conférence publique à la Mairie du 10^{ème} arrondissement de Paris 2019 : « Les perspectives de la recherche épidémiologique sur l'endométriose »
- Chapitres d'ouvrage rédigés dans le cadre du livre « Tout sur l'endométriose », Edité par D. Lhuillery, E. Petit et E. Sauvanet, Ed. Odile Jacob (2019) :
 - 1-2 Quels chiffres et quelles causes ? Epidémiologie de l'endométriose
 - 1-9 Quels espoirs pour demain ? Les perspectives de la recherche

REFERENCES

1. Adamson GD, Kennedy SH, Hummelshoj L. Creating solutions in endometriosis: global collaborations through the World Endometriosis Research Foundation. *J Endometriosis*. 2010; 2:3-6.
2. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Vigano P. Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4:9.
3. Culley L, Law C, Hudson N, Denny E, Mitchell H, Baumgarten M, et al. The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: a critical narrative review. *Hum Reprod Update*. 2013; 19:625-39.
4. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril*. 2011.
5. Kvaskoff M, Mu F, Terry KL, Harris HR, Poole EM, Farland L, et al. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? *Hum Reprod Update*. 2015; 21:500-16.
6. Simoons S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I, et al. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum Reprod*. 2012; 27:1292-9.
7. Shafrir AL, Farland LV, Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, Zondervan K, et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018; 51:1-15.
8. As-Sanie S, Black R, Giudice LC, Gray Valbrun T, Gupta J, Jones B, et al. Assessing research gaps and unmet needs in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2019.
9. Rogers PA, Adamson GD, Al-Jefout M, Becker CM, D'Hooghe TM, Dunselman GA, et al. Research Priorities for Endometriosis. *Reprod Sci*. 2017; 24:202-26.
10. Horne AW, Saunders PTK, Abokhrais IM, Hogg L, Endometriosis Priority Setting Partnership Steering G. Top ten endometriosis research priorities in the UK and Ireland. *Lancet*. 2017; 389:2191-2.
11. Roman H, group F. A national snapshot of the surgical management of deep infiltrating endometriosis of the rectum and colon in France in 2015: A multicenter series of 1135 cases. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2017; 46:159-65.
12. von Theobald P, Cottenet J, Iacobelli S, Quantin C. Epidemiology of Endometriosis in France: A Large, Nation-Wide Study Based on Hospital Discharge Data. *Biomed Res Int*. 2016; 2016:3260952.
13. Collinet P, Fritel X, Revel-Delhom C, Ballester M, Bolze PA, Borghese B, et al. Management of endometriosis: CNGOF/HAS clinical practice guidelines - Short version. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2018; 47:265-74.
14. Taylor HS, Adamson GD, Diamond MP, Goldstein SR, Horne AW, Missmer SA, et al. An evidence-based approach to assessing surgical versus clinical diagnosis of symptomatic endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018; 142:131-42.