

## Traitement médical de l'endométriose

### Medical treatment of endometriosis

Sadok Derouich, Leila Attia, Olfa Slimani, Arij Bouzid, Nabil Mathlouthi, Riadh Ben Temim, Tahar Makhoulf.

*Service de gynécologie obstétrique "A". Hopital Charles Nicolle, Tunis, Tunisie.  
Faculté de médecine de Tunis*

#### RÉSUMÉ

**Prérequis :** La physiopathologie de l'endométriose, propriétés pharmacodynamiques des pilules oestroprogestatives, des progestatifs, des anti-progestérones, du danazol, des agonistes de la GnRh et des anti-inflammatoires non stéroïdien

**But du travail :** Le but de ce travail est de rassembler les dernières données de la littérature et de faire une synthèse des dernières recommandations publiées sur le traitement médical de l'endométriose.

**Méthodes:** Revue de la littérature et des recommandations récentes concernant le traitement médical de l'endométriose à travers une recherche bibliographique sur les moteurs de recherche Pubmed/Medline, Google scholar et Cochrane database.

**Résultats :** L'endométriose est une pathologie oestrogéno-dépendante. Le but du traitement médical est d'induire un état d'hypo-oestrogénie. Les pilules oestroprogestatives diminuent significativement le taux de récurrence post-opératoire des endométriomes et doivent être considéré dans la stratégie de prise en charge thérapeutique à long terme. Des nouvelles molécules paraissent prometteuses dans cette prise en charge.

**Conclusions :** L'efficacité du traitement médical dans la prise en charge des douleurs pelviennes et de l'infertilité dû à l'endométriose est établie. Ce traitement représente une alternative ou un complément à la prise en charge chirurgicale.

#### Mots-clés

Endométriose, traitement médical, pilules oestroprogestatives, progestatifs, anti-progestérones, danazol, agonistes de la GnRh, anti-inflammatoires non stéroïdien

#### SUMMARY

**Prerequisites:** Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis, pharmacodynamics of oral contraceptives, progestagens, anti-progestagens, danazol, GnRh agonist and non-steroidal anti-inflammatory.

**Purpose of review:** The aim of this paper is to systematically review the literature evidence of medical treatments for endometriosis and to summarize recently published recommendations.

**Methods:** Literature and recently published recommendations review via bibliographic research using Pubmed/Medline, Google scholar and Cochrane database.

**Results:** Endometriosis is an estrogen-dependent gynecological disease. Medical treatment of endometriosis induce an estrogen deprivation situation. The Oral contraceptives reduce the rate of post-operative endometrioma recurrence and should be considered an essential part of long-term therapeutic strategies. New agents promise a distinct perspective in endometriosis treatment.

**Conclusions :** The effectiveness of medical treatment is well established in the management pelvic pain and infertility associated with endometriosis and constitutes an important alternative or complement to surgery.

#### Key - words

Endometriosis ,medical treatment, oral contraceptives, progestagens, anti- progestagens, danazol, GnRh agonist and non-steroidal anti-inflammatory.

L'endométriose est une maladie œstrogène-dépendante. Ainsi, les différents traitements, mis à part les anti-inflammatoires non stéroïdiens, visent à induire un état d'hypoœstrogénie en mettant les ovaires au repos d'où l'atrophie du tissu endométrial ectopique. Les douleurs pelviennes et l'infertilité sont les deux principales manifestations de l'endométriose (1,2). L'effet du traitement médical sur la première est démontré. Il reste limité pour la deuxième. Mais, dans les deux cas il s'agit d'un traitement symptomatique qui ne permet pas de guérir la pathologie dont la physiopathologie complète reste mal comprise (3). Ces dernières années, plusieurs articles et recommandations, à propos de la prise en charge de l'endométriose, ont été publiés (4-9). Cette mise au point rassemble les dernières données de la littérature, synthétise les dernières recommandations et essaie de redéfinir la place du traitement médical dans la stratégie thérapeutique.

---

## MÉTHODES

La recherche bibliographique a été réalisée à l'aide des moteurs de recherche Pubmed/Medline, Google scholar et Cochrane database. Cette recherche a été limitée aux publications en langue française et anglaise jusqu'à Juin 2014. Les mots clés suivants ont été utilisés : endometriosis, endometrioma, medical treatment, oral contraceptives, progestagens, anti-progestagens, danazol, GnRh agonist and non-steroidal anti-inflammatory. Les articles ont été sélectionnés sur la base du titre, puis du résumé et enfin de l'article intégral. Les références pertinentes à la fin de chaque texte de recommandations ont aussi été étudiées.

---

## RÉSULTATS

### Physiopathologie :

La pathogénie de l'endométriose reste un sujet de discussion. Ainsi, les mécanismes de la présence de tissu endométrial en dehors de la cavité utérine sont multiples. Un reflux du sang menstruel, un passage sanguin ou lymphatique des cellules de l'endomètre ou une métaplasie cellulaire sont parmi les mécanismes évoqués (3). Cette pathologie pose deux problèmes majeurs : les douleurs pelviennes chroniques et l'infertilité.

Trois mécanismes peuvent expliquer la survenue des douleurs pelviennes (5,10):

- Les macrophages et d'autres cellules activées dans le tissu endométrial produisent des cytokines et des facteurs de croissance.
- L'effet direct du saignement de privation cyclique survenant dans les implants péritonéaux.
- Invasion des terminaisons nerveuses surtout au niveau du cul de sac de Douglas.

Quant à l'infertilité, plusieurs facteurs ont été évoqués (4) :

- Les modifications anatomiques du pelvis par les adhérences peuvent empêcher l'ovulation et la capture de l'ovocyte.
- L'augmentation de la concentration des facteurs inflammatoires dans le liquide péritonéal est néfaste pour l'ovocyte.
- La concentration endométriale en IgG et IgA paraît être augmentée. Par ailleurs, l'expression de certaines molécules d'adhésion est diminuée. Cela pourrait altérer la réceptivité endométriale.
- Les troubles endocriniens sont plus fréquents dans l'endométriose.

- L'altération de la qualité ovocytaire au cours de l'endométriose a été bien établie.

- Les anomalies des trompes par les lésions d'endométriose altèrent le transport embryonnaire.

### Les classes thérapeutiques et leurs modes d'action :

L'endométriose étant une pathologie œstrogène-dépendante, la majorité des classes thérapeutiques agissent en diminuant les taux d'œstrogènes.

**Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)** : L'efficacité des AINS dans le traitement des dysménorrhées primaires a été prouvée (11). Cette efficacité est due à leurs effets anti-prostaglandines.

**Oestroprogestatifs (OP)** : Plusieurs études ont démontré un taux de survenue d'endométriose diminué chez les femmes sous contraception oestroprogestative (OR 0.63 ; IC 95% 0.47-0.85) (12). Les OP agissent en mettant les ovaires au repos et en atrophiant le tissu endométrial. Ainsi, et bien que hors autorisation de mise sur le marché (AMM), les OP sont largement prescrits dans le cadre de la prise en charge de l'endométriose. Il est important de noter que les OP de deuxième génération sont à privilégier par rapport à la troisième génération vu le risque thromboembolique moindre (recommandations HAS 2012).

**Progestatifs** : Plusieurs macroprogestatifs sont utilisés dans le cadre du traitement médical de l'endométriose dont certains ont l'AMM dans cette indication (Acétate de médroxyprogestérone, Medrogestone, Dydrogestérone, Acétate de chlormadinone) alors que d'autres sont prescrits hors AMM (Acétate de noréthistérone, Acétate de nomégestrol, Acétate de cyprotérone). En plus de l'hypoœstrogénie qu'ils induisent en bloquant l'axe hypothalamo-hypophysaire, les progestatifs décidualisent l'endomètre d'où un mécanisme d'action supplémentaire sur les lésions endométriales.

**Dispositif intra-utérin au lévonorgestrel (DIU-LNG)** : Le lévonorgestrel contenu dans le DIU-LNG est libéré localement. Cela induit une atrophie de l'endomètre et permet l'amélioration de la symptomatologie de l'endométriose. Le DIU-LNG pourrait représenter une alternative intéressante aux pilules OP et aux macroprogestatifs vu sa longue durée d'action ainsi que sa bonne tolérance.

**Agonistes de la GnRh** : Les agonistes agissent en bloquant l'axe hypothalamo-hypophysaire d'où l'inhibition de la sécrétion endogène des œstrogènes. Leur utilisation est fréquente dans le cadre des procédés de procréation médicalement assistée en général et en cas d'hypo-fertilité liée à l'endométriose en particulier mais il est important de rappeler que l'AMM limite sa prescription à 6 mois vu l'hypo-œstrogénie profonde qu'il induit avec un risque de déminéralisation osseuse.

**Autres** : Le danazol, dérivé synthétique isoxazole de l'éthistérone, est une substance antigonadotrope ayant une activité androgénique et anabolisante modérée et dénuée de propriétés œstrogéniques et progestatives. Il inhibe la synthèse et la libération des gonadotrophines hypophysaires (FSH et LH) ; ceci entraîne un freinage de l'activité ovarienne avec suppression de l'ovulation, atrophie de l'endomètre et hypoœstrogénie. L'aménorrhée obtenue et l'effet atrophique du danazol sont utilisés dans le traitement de l'endométriose. Le gestrinone est un stéroïde de synthèse qui possède à la fois une activité progestative et anti-progestative avec une activité androgénique modérée.

Les modulateurs sélectifs du récepteur de la progestérone (SPRM) présentent l'avantage de ne pas induire un état d'hypo-œstrogénie systémique mais l'atrophie de l'endomètre et les métrorragies secondaires limitent leur utilisation au long cours (13).

L'activité aromatasase permet la transformation des androgènes en œstrogènes. L'inhibition de cette activité par les anti-aromatases présente donc un intérêt dans la prise en charge de l'endométriose.

#### Traitement médical de la douleur :

L'intérêt des AINS dans la prise en charge des douleurs pelviennes de l'endométriose a été évalué par une seule méta-analyse qui s'est intéressée à l'efficacité du naproxen (14). Cette méta-analyse a inclus 24 femmes uniquement et n'a pas trouvé une différence significative entre le groupe naproxen par rapport au groupe placebo (OR 3.27, 95% IC 0.61-17.69). Par contre, la place des OP dans cette indication a été largement étudiée. Ainsi, l'efficacité du traitement OP par rapport à un placebo pour le soulagement des douleurs pelviennes dues à l'endométriose (diagnostiquée par échographie ou laparoscopie) a été démontrée par Harada et al (15). Cet effet est comparable à celui d'un analogue de la GnRH. Une étude randomisée et contrôlée n'a pas trouvé de différence significative en terme de diminution des douleurs pelviennes entre deux groupes de femmes (57 femmes au total) avec une endométriose confirmée dont l'un a été traité par un analogue de la GnRh et le deuxième par une pilule oestroprogestative (OR 0.48; IC 95% 0.08 -2.90) (16). La même conclusion a été retenue par David et al (17).

Plusieurs études ont démontré l'efficacité des progestatifs dans le traitement de la douleur dues à l'endométriose, et ce, quel que soit leurs classes et leurs voies d'administration. Deux études publiées en 2006 ont conclu à une efficacité comparable entre acétate de médroxyprogestérone (MPA) par voie sous cutanée et leuprolide dans le traitement des dysménorrhées chez des patientes avec endométriose confirmée mais avec moins de déminéralisations et plus de métrorragies avec le MPA (18). Une méta-analyse récente, publiée en 2012, a démontré l'efficacité du MPA par rapport à un placebo dans le traitement des douleurs pelviennes de l'endométriose après 12 mois de suivi (-0.70, 95% IC -8.61, -5.39) (26).

Concernant le dienogest, il a été le sujet de plusieurs études qui ont montré une efficacité supérieure à un placebo (19) comparable aux agonistes de la GnRh avec moins d'effets indésirables (20-23) et proportionnelle à la durée d'administration (24). Cette efficacité a été établie même après l'arrêt du traitement (25). L'action du dydrogesterone est similaire à celle du placebo.

L'efficacité des progestatifs toutes voies d'administration confondues, est similaire à celle des agonistes, des pilules oestroprogestatives et du Danazol mais avec plus de troubles de cycle dans le groupe des progestatifs (26).

La valeur des agonistes de la GnRh dans le traitement des douleurs de l'endométriose a été affirmée par Brown et al à travers une méta-analyse publiée en 2010. Ainsi, l'agoniste est plus efficace que l'absence de traitement, plus efficace qu'un placebo, aussi efficace que le danazol et le DIU-LNG. La différence entre les différentes voies d'administration est non significative (27). Une autre méta-analyse du même auteur (26) n'a pas objectivé l'avantage de l'utilisation du gestrinone : il a été aussi efficace que le Danazol mais moins efficace que l'agoniste avec plus d'effets secondaires. Selon la méta-analyse

de Selak al, le danazol diminue significativement les douleurs pelviennes de l'endométriose ainsi que les lésions pelviennes (28). Plusieurs revues de la littérature ont conclu à l'efficacité des anti-aromatases dans la prise en charge des douleurs pelviennes de l'endométriose aussi bien chez les femmes en âge de procréation (29,30) que chez les femmes ménopausées (31). La dernière revue publiée en 2012 a établi l'intérêt de l'association des anti-aromatases avec des hyporégulateurs de l'axe hypothalamo-hypophysaire tel qu'un progestatif, une pilule oestroprogestative ou un agoniste de la GnRh (31).

D'autres molécules sont moins bien étudiées dans la littérature. L'efficacité du mifepristone (RU 486) (32) et des Modulateurs sélectifs du récepteur de la progestérone (SPRM) de deuxième génération (13) a été démontrée dans quelques séries avec un nombre limité de patientes.

Des nombreuses autres molécules sont en cours d'étude. Le bénéfice de l'anti-TNF (33) et du pentoxifylline (34) n'a pas été mis en évidence. Des études limitées concernant les thiazolidinediones (35), le Raloxifene (36) et les anti-angiogéniques (37) ont montré un bénéfice de leurs utilisations dans la prise en charge de l'endométriose. L'efficacité des règles hygiéno-diététiques et de l'acupuncture dans le traitement des douleurs de l'endométriose n'a pas été suffisamment établie (38,39).

#### Traitement médical en préopératoire :

L'intérêt de cette prescription serait de diminuer la taille des lésions, de faciliter la chirurgie et de diminuer le taux de récurrence. Deux études ont identifié un traitement préopératoire par agoniste comme étant un facteur de récurrence significatif (40,41). La méta-analyse de Yap et al a conclu qu'il n'y a pas assez de preuves pour montrer l'intérêt d'un traitement préopératoire par analogue de la GnRh (42). Ces mêmes résultats ont été retrouvés avec le Danazol. Ainsi, sa prescription en préopératoire diminue la taille des endométriomes mais allonge le temps opératoire (43).

#### Traitement médical en post-opératoire :

Un traitement post-opératoire vise à diminuer le taux de récurrence des lésions et des douleurs pelviennes. Malgré les résultats d'une méta-analyse publiée en 2004 et actualisée en 2009 qui n'a pas trouvé de différence significative en termes de douleurs, de récurrence et de taux de grossesses si un traitement post opératoire par des OP est prescrit (42), des études plus récentes ont démontré que le taux de récurrence postopératoire ainsi que celui des douleurs sont significativement diminués par un traitement OP continu ou cyclique sans qu'il n'y ait une différence significative entre les deux modes d'administration (44-49). Cette efficacité est d'autant plus marquée que la durée d'utilisation est plus longue (50).

L'intérêt du DIU-LNG dans le traitement des douleurs pelviennes après traitement chirurgical conservateur d'endométriose par rapport à l'absence de traitement est bien démontrée (51,52). Cet effet est comparable à l'effet des agonistes (53) même dans le groupe de l'endométriose sévère (54) avec l'avantage de ne pas avoir d'hypoœstrogénie (55). Par ailleurs, le DIU-LNG réduit la sévérité de l'endométriose si une cœlioscopie de contrôle est faite après 6 mois de traitement (53). A noter que l'intérêt d'un traitement post opératoire par agoniste pour diminuer le taux de récurrence n'a pas été prouvé (40).

### Traitement médical et fertilité :

Le blocage de l'axe hypothalamo-hypophysaire par une prise continue d'une pilule OP pendant 6 à 8 semaines chez des patientes présentant une endométriose a amélioré les résultats de la fécondation in vitro (FIV) même dans le groupe des mauvaises répondeuses (56) mais la suppression de l'ovulation en dehors de la FIV n'a pas démontré son efficacité pour améliorer la fertilité (57).

Concernant la prescription des agonistes, une méta-analyse publiée en 2006 a démontré qu'un blocage par un agoniste pendant 3 à 6 mois avant une fécondation in vitro augmente significativement le taux de grossesse. Cette méta-analyse a inclut 3 études randomisées et contrôlées (165 patientes). Le taux d'accouchement était supérieur dans le groupe agoniste par rapport au groupe contrôle (OR 9.19, 95% IC 1.08 à 78.22) (58). A noter que l'utilisation d'agoniste ou d'antagoniste au cours de la stimulation ovarienne pour FIV chez des patientes avec une endométriose stade I-II a donné des résultats comparables (59). Vu le risque de déminéralisation osseuse, une add-back therapy est indispensable (60).

### Cas particulier des endométriomes :

L'endométriome est très rarement isolé (1% des cas d'endométriose) (61). Ainsi, son traitement entre le plus souvent dans une prise en charge globale de l'endométriose avec quelques particularités. Les données dans la littérature concernant les endométriomes isolés sont très limitées. Il n'existe d'ailleurs aucune donnée comparant l'abstention versus traitement médical seul versus chirurgie. Prescrit en préopératoire, l'agoniste de la GnRH diminue la taille des endométriomes mais allonge le temps opératoire (43). Par ailleurs, il a été démontré qu'un traitement OP permet une réduction significative de la taille d'endométriome en cas de récurrence : ( $9.4 \pm 2.2$ ) cm avant traitement versus ( $2.9 \pm 3.1$ ) cm après (62). Cette même étude a montré une réduction plus significative de la taille des endométriomes dans le groupe DIU-LNG : ( $9.2 \pm 3.0$ ) cm avant le traitement versus ( $0.9 \pm 1.5$ ) cm après (62). Pour évaluer l'intérêt d'une association des OP aux agonistes en post opératoire, le suivi de 362 femmes après traitement chirurgical d'endométriome a montré un taux de récurrence inférieur dans le groupe ayant reçu une contraception OP (après 3-6 mois d'agoniste de la GnRh) par rapport au groupe contrôle (agoniste de la GnRh non suivie par une contraception) avec un odds ratio à 0.20 (95% IC, 0.10-0.38) (63).

### Les recommandations :

En se basant sur les recommandations de plusieurs sociétés savantes notamment:

- Le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) (6,7)
- The World Endometriosis Society (WES) (9)
- The European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) (8)
- The American Society for Reproductive Medicine (ASRM) (4,5)

*Il en ressort les recommandations suivantes :*

### Traitement médical de la douleur :

L'endométriose étant présente chez 70% des patientes qui présentent des douleurs pelviennes chroniques (1). La diminution de l'intensité et de la fréquence des douleurs pelviennes est l'indication la plus validée

du traitement médical de l'endométriose. L'utilisation d'un traitement à base d'AINS ou d'un antalgique (WES : grade  $\gamma$ , ESHRE : AP), pilule OP (WES : grade  $\gamma$ , ESHRE : grade B) ou un progestatif (WES : grade  $\gamma$ , ESHRE : grade A) est recommandée. Ces traitements peuvent être utilisés même en l'absence de preuve laparoscopique (WES : grade  $\gamma$ , ESHRE : AP). Le protocole continu est recommandé pour les pilules OP (ESHRE : grade C).

Les progestatifs et OP peuvent être prescrits sous forme d'anneau vaginal ou de patch (ESHRE : grade C). Le DIU-LNG a sa place thérapeutique (ESHRE : grade B) en tant que traitement de deuxième ligne (WES : grade  $\gamma$ ), ainsi que les progestatifs injectables (WES : grade  $\gamma$ ).

Les agonistes peuvent être prescrits pour le traitement des douleurs pelviennes de l'endométriose (ESHRE : grade A) et font partie du traitement de deuxième ligne selon la WES (grade  $\gamma$ ). La prescription d'une add-back therapy dès le début du traitement est recommandée (WES : grade  $\gamma$ , ESHRE : grade A).

Les anti-aromatase, les SPRM ainsi que les antagonistes sont utilisés en tant que traitement de deuxième ligne mais plus d'études sont nécessaires (WES : grade  $\gamma$ ). De plus, les anti-aromatase peuvent être prescrits en association avec les pilules OP, les progestatifs ou les analogues en cas d'endométriose résistante (ESHRE : grade B). L'utilisation du pentoxifylline (WES : grade  $\gamma$ ), de l'anti-TNF $\alpha$  (WES : grade  $\alpha$ ) et du raloxifène (WES : grade  $\gamma$ ) ne présente pas de bénéfice démontré. La prescription du Danazol et du gestrinone est possible (ESHRE : grade A) mais non recommandée sauf en cas d'échec d'autres thérapeutiques (WES : grade  $\alpha$ ).

### Traitement médical en pré-opératoire :

Améliorer les résultats de la chirurgie de l'endométriose est l'indication la plus discutée du traitement médical. Ainsi, le traitement préopératoire de l'endométriose n'améliore pas le pronostic de la maladie et ne doit pas être prescrit (WES : grade  $\alpha$ , ESHRE : grade A, CNOGF : grade C).

### Traitement médical en post-opératoire :

Le traitement postopératoire vise à diminuer le risque de récurrence et prévenir les dysménorrhées. Ainsi, et en l'absence de désir de grossesse, il est recommandé de prescrire une contraception OP ou un DIU-LNG (ESHRE : grade A, CNOGF : grade C, WES : grade  $\alpha$ ). La prescription d'un traitement à court terme (< 6 mois) n'est pas recommandée (ESHRE : grade A).

### Traitement médical et fertilité :

Plusieurs études ont montré que l'endométriose est présente chez 25-50% des femmes présentant une hypofertilité et que 30-50% des femmes avec lésions endométriales souffrent d'hypofertilité (2). Malheureusement, la place du traitement médical dans la prise en charge de l'hypofertilité due à l'endométriose doit être limitée à la seule indication validée qui est l'amélioration du taux de grossesse en FIV par un traitement préalable par agoniste pendant 3-6 mois (WES : grade  $\gamma$ , ESHRE : grade B) alors qu'il n'y a pas assez de preuves concernant le blocage par pilule OP (WES : grade  $\gamma$ ).

La suppression de l'ovulation n'est pas recommandée (WES : grade  $\alpha$ , ESHRE : grade A) et il n'y pas de preuves sur l'impact positif de plusieurs molécules sur la fertilité : pentoxifylline (WES : grade  $\alpha$ ),

gestrinone (WES : grade  $\gamma$ ), Danazol (WES : grade  $\gamma$ ), mifepristone (WES : grade  $\alpha$ ), rosiglitazone (WES : grade  $\alpha$ ).

### Prise en charge des endométrioses :

La prescription du traitement médical dans la prise en charge des endométrioses rejoint celles de l'endométriose. Ainsi, il n'existe aucun argument permettant de recommander un traitement antalgique par rapport à un autre (CNOGF : grade C). Par ailleurs, dans l'endométriose isolée, le traitement médical systématique préopératoire n'est pas recommandé (WES : grade  $\alpha$ , ESHRE : grade A, CNOGF : grade C). En l'absence de désir de grossesse, il est recommandé de prescrire une contraception OP ou un DIU-LNG (WES : grade  $\alpha$ , ESHRE : grade A, CNOGF : grade C).

Le traitement chirurgical des endométrioses en cas d'infertilité est

discuté notamment à cause de la possible altération de la réserve ovarienne après kystectomie ou fenestration.

---

### CONCLUSION

---

L'endométriose est une maladie chronique dont le traitement est long et astreignant. De ce fait, le choix de la classe thérapeutique doit prendre en considération le coût et la tolérance du produit utilisé. Ainsi, les OP et les progestatifs constituent les meilleurs choix thérapeutiques. Malgré les nombreuses preuves de leur efficacité, leur prescription est très limitée (64). Enfin, il faut noter que le traitement peut être inefficace ou mal toléré chez certaines patientes et que l'amélioration de la qualité de vie peut être estimée à deux tiers des patientes atteintes d'endométriose pelvienne (64).

### Références

1. Spaczynski RZ, Duleba AJ. Diagnosis of endometriosis. *Semin Reprod Med.* 2003 ;21:193-208.
2. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol.* 2004 ;160:784-96.
3. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 2012;98:511-9.
4. Medicine, Practice Committee of the American Society for Reproductive. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2012;98:591-8.
5. Medicine, Practice Committee of the American Society for Reproductive.. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2014 ;101:927-35.
6. Thomin A, Darai E, Chabbert-Buffet N. Traitements médicaux des tumeurs ovariennes présumées bénignes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2013;42:774-85.
7. Bourdel N, Canis M. Stratégies thérapeutiques des tumeurs ovariennes présumées bénignes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2013 ;42:802-15.
8. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014;29:400-12.
9. Johnson NP, Hummelshoj L. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod.* 2013;28:1552-68.
10. FM, Howard. Endometriosis and mechanisms of pelvic pain. *J Minim Invasive Gynecol.* 2009;16:540-50.
11. Marjoribanks J, Proctor M, Farquhar C, Derks RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD001751.
12. Vercellini P, Eskenazi B, Consonni D et al. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2011;17:159-70.
13. IM, Spitz. Clinical utility of progesterone receptor modulators and their effect on the endometrium. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009;21:318-24.
14. Allen C, Hopewell S, Prentice A, Gregory D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(2):CD004753.
15. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Hoshiai H, Terakawa N. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril.* 2008;90:1583-8.
16. Davis L, Kennedy SS, Moore J, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD001019.
17. Guzick DS, Huang LS, Broadman BA, Nealon M, Hornstein MD. Randomized trial of leuprolide versus continuous oral contraceptives in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain. *Fertil Steril.* 2011;95:1568-73.
18. Crosignani PG, Luciano A, Ray A, Bergqvist A. Subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate versus leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Hum Reprod.* 2006;21:248-56.
19. Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;151:193-8.
20. Cosson M, Querleu D, Donnez J. 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.
21. Harada T, Momoeda M, Taketani Y et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis--a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril.* 2009;91:675-81.
22. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicenter, open-label trial. *Hum Reprod.* 2010;25:633-41.
23. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Detailed analysis of a randomized, multicenter, comparative trial of dienogest versus leuprolide acetate in endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;117:228-33.
24. Momoeda M, Harada T, Terakawa N. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009;35:1069-76.
25. Petraglia F, Hornung D, Seitz C. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285:167-73.

26. Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(3):CD002122.
27. Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(12):CD008475.
28. Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD000068.
29. Ferrero S, Gillott DJ, Venturini PL, Remorgida V. Use of aromatase inhibitors to treat endometriosis-related pain symptoms: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011;9:89.
30. Nawathe A, Patwardhan S, Yates D, Harrison GR, Khan KS. Systematic review of the effects of aromatase inhibitors on pain associated with endometriosis. *BJOG*. 2008;115:818-22.
31. Pavone ME, Bulun SE. Aromatase inhibitors for the treatment of endometriosis. *Fertil Steril*. 2012;98:1370-9.
32. Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, Ulmann A, Baulieu EE, Yen SS. Treatment of endometriosis with the antiprogestone mifepristone (RU486). *Fertil Steril*. 1996;65:23-8.
33. Lv D, Song H, Shi G. Anti-TNF-alpha treatment for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(3):CD008088.
34. Lu D, Song H, Li Y, Clarke J, Shi G. Pentoxifylline for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(1):CD007677.
35. Moravek MB, Ward EA, Lebovic DI. Thiazolidinediones as therapy for endometriosis: a case series. *Gynecol Obstet Invest*. 2009;68:167-70.
36. Stratton P, Sinaii N, Segars J. Return of chronic pelvic pain from endometriosis after raloxifene treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2008;111:88-96.
37. Laschke MW, Menger MD. Anti-angiogenic treatment strategies for the therapy of endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2012;18:682-702.
38. Zhu X, Hamilton KD, McNicol ED. Acupuncture for pain in endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(9):CD007864.
39. Sesti F, Pietropoli A, Capozzolo T et al. Hormonal suppression treatment or dietary therapy versus placebo in the control of painful symptoms after conservative surgery for endometriosis stage III-IV. A randomized comparative trial. *Fertil Steril*. 2007;88:1541-7.
40. Koga K, Takemura Y, Osuga Y. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. *Hum Reprod*. 2006;21:2171-4.
41. Liu X, Yuan L, Shen F, Zhu Z, Jiang H, Guo SW. Patterns of and risk factors for recurrence in women with ovarian endometriomas. *Obstet Gynecol*. 2007;109:1411-20.
42. Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD003678.
43. Tsujioaka H, Inoue Y, Emoto M. The efficacy of preoperative hormonal therapy before laparoscopic cystectomy of ovarian endometriomas. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009;35:782-6.
44. Muzii L, Maneschi F, Marana R et al. Oral estroprogestins after laparoscopic surgery to excise endometriomas: continuous or cyclic administration? Results of a multicenter randomized study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011;18:173-8.
45. Seracchioli R, Mabrouk M, Frascà C et al. Long-term cyclic and continuous oral contraceptive therapy and endometrioma recurrence: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2010;93:52-6.
46. Seracchioli R, Mabrouk M, Manuzzi L. Post-operative use of oral contraceptive pills for prevention of anatomical relapse or symptom-recurrence after conservative surgery for endometriosis. *Hum Reprod*. 2009;24:2729-35.
47. Seracchioli R, Mabrouk M, Frascà C, Manuzzi L, Savelli L, Venturoli S. Long-term oral contraceptive pills and postoperative pain management after laparoscopic excision of ovarian endometrioma: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2010;94:464-71.
48. Takamura M, Koga K, Osuga Y et al. Post-operative oral contraceptive use reduces the risk of ovarian endometrioma recurrence after laparoscopic excision. *Hum Reprod*. 2009;24:3042-8.
49. Vercellini P, Somigliana E, Daguati R, Viganò P, Meroni F, Crosignani PG. Postoperative oral contraceptive exposure and risk of endometrioma recurrence. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198:504.e1-5.
50. Vercellini P, DE Matteis S, Somigliana E, Buggio L, Frattaruolo MP, Fedele L. Long-term adjuvant therapy for the prevention of postoperative endometrioma recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92:8-16.
51. Abou-Setta AM, Houston B, Al-Inany HG, Farquhar C. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(1):CD005072.
52. Tanmahasamut P, Rattanachaiyanont M, Angsuwathana S, Techatraisak K, Indhavivadhana S, Leerasing P. Postoperative levonorgestrel-releasing intrauterine system for pelvic endometriosis-related pain: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2012;119:519-26.
53. Gomes MK, Ferriani RA, Rosa e Silva JC, Japur de Sá Rosa e Silva AC, Vieira CS, Cândido dos Reis FJ. The levonorgestrel-releasing intrauterine system and endometriosis staging. *Fertil Steril*. 2007;87:1231-4.
54. Bayoglu Tekin Y, Dilbaz B, Altinbas SK, Dilbaz S. Postoperative medical treatment of chronic pelvic pain related to severe endometriosis: levonorgestrel-releasing intrauterine system versus gonadotropin-releasing hormone analogue. *Fertil Steril*. 2011;95:492-6.
55. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2005;20:1993-8.
56. de Ziegler D, Gayet V, Aubriot FX et al. Use of oral contraceptives in women with endometriosis before assisted reproduction treatment improves outcomes. *Fertil Steril*. 2010;94:2796-9.
57. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD000155.
58. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD004635.
59. Pabuccu R, Onalan G, Kaya C. GnRH agonist and antagonist protocols for stage I-II endometriosis and endometrioma in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril*. 2007;88:832-9.
60. Hornstein MD, Surrey ES, Weisberg GW, Casino LA. Leuprolide acetate depot and hormonal add-back in endometriosis: a 12-month study. *Lupron Add-Back Study Group*. *Obstet Gynecol*. 1998;91:16-24.
61. Redwine DB. Ovarian endometriosis: a marker for moreextensive pelvic and intestinal disease. *Fertil Steril* 1999;72:310-5.
62. Xu XW, Wang LD, Zhu XQ et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and combined oral contraceptives as conservative treatments for recurrent ovarian endometriosis: a comparative clinical study. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2011;91:1047-50.
63. Lee DY, Bae DS, Yoon BK, Choi D. Post-operative cyclic oral contraceptive use after gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment effectively prevents endometrioma recurrence. *Hum Reprod*. 2010;25:3050-4.
64. Vercellini P, Crosignani P, Somigliana E, Viganò P, Frattaruolo MP, Fedele L. 'Waiting for Godot': a commonsense approach to the medical treatment of endometriosis. *Hum Reprod*. 2011;26:3-13.