



HAL
open science

Endométriose : état des connaissances des potentialités de la phytothérapie

Pauline Dupont

► **To cite this version:**

Pauline Dupont. Endométriose : état des connaissances des potentialités de la phytothérapie. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02117949

HAL Id: dumas-02117949

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02117949v1>

Submitted on 2 May 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THESE

Pour obtenir le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Endométriose :
état des connaissances des potentialités de la phytothérapie

Présentée par
Pauline DUPONT

Soutenue publiquement le 4 mars 2019

devant le jury composé de

Dr / David GARON	Professeur des Universités / Botanique, Mycologie et Biotechnologies / Université de Caen Normandie	Président du jury
Dr / Estelle RICHARD	Pharmacien adjoint / Personnel associé à temps partiel / Université de Caen Normandie	Directrice de thèse
Dr / Julie LEFRANC - OLLIVIER	Pharmacien titulaire / Quetteville-Sur-Sienne	Examinatrice



LISTE DES ENSEIGNANTS – CHERCHEURS

Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques

Professeur MICHEL BOULOUARD

Assesseurs

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative et Directrice administrative adjointe

Madame Sarah CHEMTOB

Madame Alexandra HOUARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel

Physiologie, Pharmacologie

BUREAU Ronan

Biophysique, Chémoinformatique

COLLOT Valérie

Pharmacognosie

DALLEMAGNE Patrick

Chimie médicinale

DAUPHIN François

Physiologie, Pharmacologie

DELEPEE Raphaël

Chimie analytique

FABIS Frédéric

Chimie organique

FRERET Thomas

Physiologie, Pharmacologie

GARON David

Botanique, Mycologie, Biotechnologies

GAUDUCHON Pascal Eméritat jusqu'au 31/08/2019

Biologie cellulaire

GIARD Jean-Christophe

Bactériologie, Virologie

MALZERT-FREON Aurélie

Pharmacie galénique

RAULT Sylvain Eméritat jusqu'au 31/08/2019

Chimie thérapeutique

ROCHAIS Christophe

Chimie organique

SCHUMANN-BARD Pascale

Physiologie, Pharmacologie

SICHEL François

Toxicologie

SOPKOVA Jana

Biophysique, Drug design

VOISIN-CHIRET Anne-Sophie

Chimie médicinale



MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique - HDR

Biochimie, Toxicologie

BOUET Valentine – HDR

Physiologie, Pharmacologie

CAILLY Thomas – HDR

Chimie bio-inorganique, Chimie organique

DENOYELLE Christophe – HDR

Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie

DHALLUIN Anne

Bactériologie, Virologie, Immunologie

ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR

Parasitologie, Mycologie médicale

GROO Anne-Claire

Pharmacie galénique

KIEFFER Charline

Chimie médicinale

KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier)

Biologie clinique

LAPORTE-WOJCIK Catherine

Chimie bio-inorganique

LEBAILLY Pierre – HDR

Santé publique

LECHEVREL Mathilde – HDR

Toxicologie

LEGER Marianne

Physiologie, Pharmacologie

LEPAILLEUR Alban – HDR

Modélisation moléculaire

N'DIAYE Monique

Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique

PAIZANIS Eleni

Physiologie, Pharmacologie

PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima

Chimie organique et thérapeutique

POTTIER Ivannah

Chimie et toxicologie analytiques

PREVOST Virginie – HDR

Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient

QUINTIN Jérôme

Pharmacognosie

RIOULT Jean-Philippe

Botanique, Mycologie, Biotechnologies

SINCE Marc

Chimie analytique

VILLEDIEU Marie

Biologie et thérapies innovantes des cancers



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG)

PRICOT Sophie

Anglais

PERSONNEL ASSOCIÉ À TEMPS PARTIEL (PAST)

SAINT-LORANT Guillaume

Pharmacie clinique

SEDILLO Patrick

Pharmacie officinale

RICHARD Estelle

Pharmacie officinale

Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

A mes paps,

Remerciements

Je remercie Madame RICHARD d'avoir dirigé ce projet et d'avoir trouvé le temps de m'accompagner dans l'écriture de cette thèse. Merci de m'avoir guidée ainsi dans mon travail.

Je remercie Monsieur GARON d'avoir accepté d'être le directeur de cette thèse.

Je remercie Madame LEFRANC d'avoir acquiescé ma demande pour faire partie de ce jury. Merci pour tout Julie, « ma bonne étoile », pour m'avoir tout appris et faire de mes journées à la pharmacie de Quettreville-sur-Sienne un réel bonheur et un épanouissement.

Je souhaite remercier mes parents qui me soutiennent toujours. Merci de m'avoir supportée avec courage et patience lors de mes moments de panique et d'avoir trouver les mots justes pour me remotiver et me redonner confiance. Merci.

Merci aussi à mon frère Romain et ma sœur Eloïse d'avoir pâti de mes moments de doutes et de larmes. Des petits moments de folie nous font oublier ces autres. Merci.

Merci à mon ami Rémi d'être toujours là pour moi et avec moi, de m'écouter avec la plus grande patience, d'essayer de me comprendre et de trouver des mots et des solutions pour me redonner l'envie. Ensemble, nous irons loin. Merci.

Mes mamies, mes oncles, mes tantes, mes cousins et cousines, vous aussi je vous remercie.

Je remercie également mes amis de Percy : Mélanie, Océane, Pauline, Julie, Lucie, Mathilde, Benjamin, Florian, Florent, Maxime, Jean-François, Thibaut... d'être aussi soudés.

Merci à mes copines de fac Marie et Margot (avec qui le stage à l'île de La Réunion représente une expérience incroyable), Noémie (ma binôme de TP avec qui nous sommes passées par toutes les émotions), Doriane et Lauriane.

Un merci tout particulier à Claire pour m'avoir aidée tout le long de la rédaction de cette thèse, merci de m'avoir relue, d'avoir répondu à mes questions et de m'avoir rassurée quand il le fallait (même sur un vélo elliptique). Merci.

Je remercie aussi Céline pour la relecture globale, orientée grammaticale et orthographique.

Je souhaite aussi remercier Monsieur BURNEL, mon professeur de S.V.T au lycée sans qui je ne serai peut-être pas là aujourd'hui. Merci de m'avoir encouragée à tenter la PACES.

Je remercie Chantal et Esther, mes premières collègues. Merci de m'avoir aidée au cours de mes étés à la pharmacie, de répondre à mes interrogations et de me transmettre vos savoirs.

Merci à toutes les personnes qui me soutiennent.

Table des matières

Liste des abréviations	1
Liste des figures	4
Liste des tableaux	6
Glossaire	7
Introduction	10
Partie 1 : L'endométriose	13
1.1 Rappels anatomo-physiologiques de l'appareil génital féminin.....	14
1.1.1 Anatomie de l'appareil génital féminin.....	14
1.1.2 Physiologie du cycle menstruel de la femme	15
1.2 Définition de l'endométriose	20
1.3 Epidémiologie de l'endométriose	21
1.4 Histogenèse de l'endométriose	22
1.4.1 Théorie de l'implantation	22
1.4.2 Théorie de la métaplasie cœlomique	23
1.4.3 Théorie de la migration à distance	23
1.4.4 Autres théories.....	23
1.5 Physiopathologie de l'endométriose	25
1.5.1 Installation des lésions d'endométriose.....	25
1.5.2 Anomalies fonctionnelles, cellulaires et moléculaires imputées à l'endométriose	27
1.5.2.1 Excès de reflux menstruel.....	27
1.5.2.2 Altérations de la réponse immunitaire locale.....	28
1.5.2.3 Perturbation de l'apoptose	29
1.5.2.4 Les métalloprotéases matricielles et leurs inhibiteurs.....	30
1.5.2.5 Modifications hormonales.....	31
1.5.2.5.1 Estrogènes.....	31
1.5.2.5.2 Progestérone	32
1.5.2.6 Altération du péritoine des patientes endométriosiques	33
1.5.2.7 Particularités liées à l'endométriose ovarienne.....	34
1.5.2.8 Synthèse de la physiopathologie de l'endométriose	35
1.5.3 Complications possibles de l'endométriose	37
1.6 Symptomatologie de l'endométriose	38
1.6.1 Douleurs	38
1.6.1.1 Description et physiopathologie des dysménorrhées	38
1.6.1.2 Autres localisations douloureuses	39
1.6.1.3 Caractéristiques de ces douleurs	39
1.6.1.4 Evaluation des douleurs	40
1.6.2 Hémorragies	41
1.6.3 Infertilité ou hypofertilité	41
1.6.3.1 Inflammation.....	41
1.6.3.2 Obstruction et adhérences	41

1.6.3.3	Ovulation.....	42
1.6.3.4	Altération de la réserve ovarienne	42
1.6.4	Atteintes urinaires.....	43
1.6.5	Atteintes digestives.....	43
1.6.6	Autres localisations	43
1.6.7	Altération de la qualité de vie et impact psychologique	44
1.7	Facteurs de risque	46
1.7.1	Facteurs de risque sociodémographiques	46
1.7.1.1	Age.....	46
1.7.1.2	Origine	46
1.7.1.3	Corpulence	46
1.7.2	Facteurs de risque gynécologiques.....	47
1.7.3	Facteurs de risque comportementaux	48
1.7.3.1	Hygiène génitale	48
1.7.3.2	Facteurs favorisant l'hypo-estrogénie.....	48
1.7.3.3	Alcool.....	49
1.7.4	Facteurs de risque génétiques.....	49
1.7.5	Facteurs de risque environnementaux	49
1.8	Démarche diagnostique.....	52
1.8.1	Délai diagnostique	52
1.8.2	Interrogatoire	52
1.8.3	Examen clinique gynécologique	53
1.8.4	Examens radiologiques de première intention	54
1.8.5	Examens radiologiques de deuxième intention.....	55
1.8.6	La coelioscopie, un examen chirurgical pour le diagnostic de l'endométriose.....	56
1.8.7	Classifications	58
1.8.8	Entretien avec un professionnel	59
1.9	Prise en charge et traitements actuels des patientes souffrant d'endométriose	60
1.9.1	Principes thérapeutiques.....	60
1.9.2	Prise en charge médicamenteuse.....	61
1.9.2.1	Traitement antalgique	61
1.9.2.2	Traitement hormonal de première intention pour l'endométriose douloureuse.....	67
1.9.2.2.1	Contraception estroprogestative	67
1.9.2.2.2	Système intra-utérin au lévonorgestrel à 52 mg (Mirena®).....	72
1.9.2.3	Traitement hormonal de deuxième intention pour l'endométriose douloureuse.....	72
1.9.2.3.1	Progestatifs	72
1.9.2.3.2	Agonistes de la GnRH en association à une <i>add-back therapy</i>	76
1.9.2.4	Stratégies thérapeutiques selon les principaux symptômes d'endométriose	80
1.9.2.5	Effets des traitements hormonaux sur les douleurs d'endométriose.....	81
1.9.2.5.1	Contraception estroprogestative	81
1.9.2.5.2	Progestatifs	81
1.9.2.5.3	Agonistes de la GnRH en association avec une <i>add-back therapy</i> ..	82

1.9.2.6	Particularités du traitement hormonal chez une adolescente	82
1.9.3	Prise en charge chirurgicale	82
1.9.3.1	Chirurgie conservatrice	83
1.9.3.2	Chirurgie radicale.....	84
1.9.3.3	Intérêt d'un traitement médicamenteux pré- ou post-opératoire ?.....	84
1.9.4	Suivi des patientes	85
1.9.5	Nouveaux traitements en cours de recherches	85
1.9.6	Prise en charge de l'infertilité liée à l'endométriose	87
1.9.7	Synthèse sur la prise en charge actuelle de l'endométriose	87
1.10	Initiatives dans le domaine de l'endométriose aujourd'hui	88
1.11	Conclusion partielle	90
Partie 2 : La phytothérapie, potentielle alliée des traitements conventionnels de l'endométriose.....		91
2.1	Intérêts de la phytothérapie dans la prise en charge des patientes atteintes d'endométriose.....	92
2.1.1	Historique de la phytothérapie	92
2.1.2	Définitions.....	94
2.1.3	Intérêts de la phytothérapie dans l'endométriose	95
2.2	Gattilier <i>Vitex agnus-castus</i> Linné.....	98
2.2.1	Dénominations et données taxonomiques	98
2.2.2	Origine et habitat	99
2.2.3	Partie utilisée	99
2.2.4	Description de la plante et de la drogue	99
2.2.5	Constituants chimiques principaux	100
2.2.6	Propriétés pharmacologiques et mode d'action.....	101
2.2.6.1	Action hormonale.....	101
2.2.6.2	Action anti-inflammatoire.....	102
2.2.6.3	Action antalgique	102
2.2.6.4	Action sur la structure osseuse.....	103
2.2.6.5	Effets psychique et neurologique	103
2.2.7	Utilisations possibles en gynécologie.....	103
2.2.8	Formes galéniques et posologies	104
2.2.9	Contre-indications et précautions d'emploi	104
2.2.10	Toxicité et effets indésirables.....	105
2.2.11	Interactions possibles	105
2.2.12	Recommandations des autorités	106
2.2.13	Synthèse sur le gattilier	106
2.3	Curcuma <i>Curcuma longa</i> Linné	107
2.3.1	Dénominations et données taxonomiques	107
2.3.2	Origine et habitat	107
2.3.3	Partie utilisée	108
2.3.4	Description de la plante et de la drogue	108

2.3.5	Constituants chimiques principaux	109
2.3.6	Propriétés pharmacologiques et mode d'action.....	110
2.3.6.1	Action hormonale.....	110
2.3.6.2	Action anti-inflammatoire.....	111
2.3.6.3	Action antioxydante	111
2.3.6.4	Action pro-apoptotique	112
2.3.6.5	Action modulatrice des MMP	112
2.3.6.6	Action anti-angiogénèse.....	113
2.3.7	Formes galéniques et posologies.....	113
2.3.8	Contre-indications et précautions d'emploi	114
2.3.9	Toxicité et effets indésirables.....	115
2.3.10	Interactions possibles	115
2.3.11	Recommandations des autorités	116
2.3.12	Synthèse sur le curcuma	116
2.4	Grande camomille <i>Tanacetum parthenium</i> Linné	117
2.4.1	Dénominations et données taxonomiques	117
2.4.2	Origine et habitat	117
2.4.3	Partie utilisée	118
2.4.4	Description de la plante et de la drogue	118
2.4.5	Constituants chimiques principaux	119
2.4.6	Propriétés pharmacologiques et mode d'action.....	119
2.4.6.1	Action anti-inflammatoire.....	119
2.4.6.2	Action pro-apoptotique	120
2.4.6.3	Action anti-angiogénèse.....	120
2.4.7	Formes galéniques et posologies.....	120
2.4.8	Contre-indications	121
2.4.9	Toxicité et effets indésirables.....	121
2.4.10	Interactions possibles	121
2.4.11	Recommandations des autorités	122
2.4.12	Synthèse sur la grande camomille	122
2.5	Pin maritime <i>Pinus pinaster</i> Aiton	123
2.5.1.	Dénominations et données taxonomiques.....	123
2.5.2	Origine et habitat	123
2.5.3	Partie utilisée	123
2.5.4	Description de la plante et de la drogue	124
2.5.5	Constituants chimiques principaux	125
2.5.6	Propriétés pharmacologiques et mode d'action.....	126
2.5.6.1	Action anti-inflammatoire.....	126
2.5.6.2	Action antioxydante	126
2.5.6.3	Action antalgique	127
2.5.6.4	Action pro-apoptotique	128
2.5.7	Formes galéniques et posologies.....	128
2.5.8	Contre-indications	128
2.5.9	Toxicité et effets indésirables.....	128
2.5.10	Interactions possibles	128

2.5.11	Recommandations des autorités	129
2.5.12	Synthèse sur le pin maritime	129
2.6	Théier <i>Camellia sinensis</i> Linné	130
2.6.1	Description et données taxonomiques	130
2.6.2	Origine et habitat	130
2.6.3	Partie utilisée	130
2.6.4	Description de la plante et de la drogue	131
2.6.5	Constituants chimiques principaux	131
2.6.6	Propriétés pharmacologiques et mode d'action.....	132
2.6.6.1	Action antioxydante	132
2.6.6.2	Action pro-apoptotique	132
2.6.6.3	Action modulatrice des MMP	133
2.6.6.4	Anti-angiogénique.....	133
2.6.7	Formes galéniques et posologies	134
2.6.8	Contre-indications et précautions d'emploi	134
2.6.9	Toxicité et effets indésirables.....	135
2.6.10	Interactions possibles	135
2.6.11	Recommandations des autorités	137
2.6.12	Synthèse sur le théier.....	137
2.7	Autres plantes intéressantes dans l'endométriase.....	138
2.8	Mesures hygiéno-diététiques associées	143
2.8.1	Mesures nutritionnelles	143
2.8.1.1	Fruits, légumes et aliments complets	143
2.8.1.1.1	Fruits et légumes de manière générale	143
2.8.1.1.2	Resvératrol.....	144
2.8.1.1.3	Naringinine	145
2.8.1.1.4	Aliments complets et fibres alimentaires.....	146
2.8.1.1.5	Fruits et légumes contaminés par les polluants	146
2.8.1.2	Viandes rouges.....	146
2.8.1.3	Graisses alimentaires	147
2.8.1.3.1	Généralités	147
2.8.1.3.2	Acides gras poly-insaturés oméga 3	148
2.8.1.3.3	Acides gras saturés, monoinsaturés et trans-insaturés.....	149
2.8.1.4	Produits laitiers et vitamine D.....	150
2.8.1.4.1	Produits laitiers	150
2.8.1.4.2	Vitamine D	150
2.8.1.5	Soja et phyto-estrogènes	150
2.8.1.6	Café et alcool	151
2.8.1.6.1	Café.....	151
2.8.1.6.2	Alcool	151
2.8.1.7	Vitamines	151
2.8.1.8	Et le gluten ?	151
2.8.1.9	Synthèse sur la nutrition et l'endométriase.....	152
2.8.2	Mesures d'hygiène de vie.....	152

2.8.2.1	Activité physique	152
2.8.2.2	Sommeil	154
2.8.2.3	Synthèse sur l'hygiène de vie et l'endométriose.....	155
2.9	Conclusion partielle	156
	Conclusion.....	157
	Bibliographie.....	161
	Annexes	179

Liste des abréviations

AFS : *American Fertility Society* ou Société Américaine de la Fertilité

AGPI : Acide Gras Poly-Insaturés

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMP : Assistance Médicale à la Procréation

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

APG III / APG IV : *Angiosperm Phylogeny Group III / IV*

AP-HP : Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

ARS : Agence Régionale de Santé

ASRM : *American Society for Reproductive Medicine* ou Société Américaine de Médecine de la Reproduction

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

COX : Cyclo-Oxygénase

CRP : *C-Reactive Protein* ou Protéine C-Réactive

CSP : Code de la Santé Publique

DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins

DMO : Densité Minérale Osseuse

EGCG : EpiGalloCatéchine-3-Gallate

EHP-5 / -30 : *Endometriosis Health Profile* ou Profil de Santé de l'Endométriose 5 / 30 questions

EMA : *European Medicines Agency* ou Agence Européenne des Médicaments

ESCOP : *European Scientific Cooperative On Phytotherapy* ou Coopérative Scientifique Européenne sur la Phytothérapie

ESHRE : *European Society of Human Reproduction and Embryology* ou Société Européenne de Reproduction et d'Embryologie

ETP : Education Thérapeutique du Patient

EVA : Echelle Visuelle Analogique

FOATI : Foyers, Ovaires, Adhérences, Trompes, Inflammation

FSH : *Follicular Stimulating Hormone* ou Hormone FolliculoStimulante

GnRH : *Gonadotrophin Releasing Hormone* ou Hormone de Libération des Gonadotrophines hypophysaires

HAS : Haute Autorité de Santé

IFN- γ : Interféron γ

IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion

IL : Interleukine

IMC : Indice de Masse Corporelle

InVS : Institut de Veille Sanitaire

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LH : *Luteinizing Hormone* ou Hormone Lutéinisante

MMP : *Matrix MetalloProteinase* ou MétalloProtéases Matricielles

NF- κ B : *Nuclear Factor κ B* ou Facteur Nucléaire κ B

NK : *Natural Killer*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OPC : Oligomère ProanthoCyanidoliques ou Oligomères ProanthoCyanidiques ou ProanthoCyanidols ou ProanthoCyanidines

SERM : *Selectiv Estrogen Receptor Modulators* ou Modulateurs Sélectifs du Récepteur aux Estrogènes

SF-36 : *Short-Form 36 Questionnaire* ou Questionnaire abrégé à 36 questions

SMR : Service Médical Rendu

SPRM : *Selectiv Progesteron Receptor Modulators* ou Modulateurs Sélectifs du Récepteur à la Progestérone

TGF- β : *Transforming Growth Factor β* ou Facteur de Croissance Transformant β

TIMP : *Tissue Inhibitor of MetalloProteinase* ou Inhibiteur Tissulaire des MétalloProtéases

TNF- α : *Tumor Necrosis Factor α* ou Facteur de Nécrose Tumorale α

VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor* ou Facteur de Croissance de l'Endothélium Vasculaire

ω 3 : Oméga-3

ω 6 : Oméga-6

Liste des figures

Figure 1 : Vue de face du pelvis (11).....	15
Figure 2 : Coupe antéro-postérieure du pelvis (15).....	15
Figure 3 : Histologie de l'ovaire (15)	17
Figure 4 : Schéma général des cycles menstruels (16).....	19
Figure 5 : Evolution du reflux menstruel soit vers la guérison (voie 1), soit vers l'endométriose « maladie » (voie 2) (21).....	26
Figure 6 : Etapes d'installation de l'endométriose (21)	26
Figure 7 : Voie de signalisation de Bcl-2 (28)	30
Figure 8 : Schéma récapitulatif des hypothèses physiopathologiques de l'endométriose (37)	36
Figure 9 : Echelle Visuelle Analogique EVA (41)	40
Figure 10 : Endométriome visible à l'échographie pointé par la flèche (51)	54
Figure 11 : Endométriome visible à l'IRM pointé par la flèche (51)	55
Figure 12 : Lésion superficielle de l'ovaire, visible à la coelioscopie, pointée par la flèche. L'ovaire est porteur d'un endométriome (23)	57
Figure 13 : Lésion active du ligament utéro-sacré gauche, visible à la coelioscopie, pointée par la flèche (23).....	57
Figure 14 : Lésion superficielle active d'endométriose typique du cul-de-sac vésico-utérin (aspect beuté), visible à la coelioscopie, pointée par la flèche (23).....	57
Figure 15 : Adhérence endométriosique touchant le sigmoïde, visible à la coelioscopie, pointée par la flèche (23)	57
Figure 16 : Mécanisme d'action des AINS (59).....	63
Figure 17 : Phase de stimulation de la sécrétion hormonale (effet « flare-up ») (78)	77
Figure 18 : Phase d'arrêt de sécrétion chimique (« castration chimique ») (78).....	77
Figure 19 : Arbre décisionnel selon les principaux symptômes d'endométriose (hors infertilité) (58).....	80
Figure 20 : Affiche faisant la promotion d'une manifestation contre l'endométriose. Le ruban jaune est associé à l'endométriose (91).	89
Figure 21 : Parties aériennes de <i>Vitex agnus-castus</i> (102).....	99
Figure 22 : Fruits séchés de <i>Vitex agnus-castus</i> (99).....	100
Figure 23 : Un exemple de diterpène : la vitexilactone (104).....	101
Figure 24 : Un exemple de flavonoïde : la casticine (105)	101
Figure 25 : Plante entière de <i>Curcuma longa</i> (114).....	108
Figure 26 : Rhizome de <i>Curcuma longa</i> (115)	109
Figure 27 : Curcumine (117).....	110

Figure 28 : Taux d'estradiol (pg/ml) en fonction du temps (h) (118).....	110
Figure 29 : Plante entière (a), fleurs (b) et feuilles (c) de <i>Tanacetum parthenium</i> (124)	118
Figure 30 : Parthénolide (125)	119
Figure 31 : <i>Pinus pinaster</i> et ses aiguilles groupées par deux (131).....	124
Figure 32 : Rhytidomes de <i>Pinus pinaster</i> (132)	124
Figure 33 : Acide férulique et acide caféique (133,134).....	125
Figure 34 : Catéchine et épicatechine (136).....	125
Figure 35 : Gallocatéchine et épigallocatéchine (137,138).....	126
Figure 36 : Plante entière de <i>Camellia sinensis</i> (145).....	131
Figure 37 : Epigallocatéchine-3-gallate EGCG (146).....	132
Figure 38 : Resvératrol (177)	144
Figure 39 : Acide palmitique (198).....	148
Figure 40 : Acide gras trans-insaturé (200).....	148
Figure 41 : Acide eicosapentaénoïque (201).....	148

Liste des tableaux

Tableau 1 : Association entre endométriose et caractéristiques de la menstruation d'après des études cas-témoins (21,45,46).....	47
Tableau 2 : AINS ayant une AMM spécifique dans la dysménorrhée (62)	65
Tableau 3 : Contraceptifs oraux combinés répartis selon les générations (62,66).....	69
Tableau 4 : Formes galéniques et posologies correspondantes de <i>Vitex agnus-castus</i> (99) ..	104
Tableau 5 : Propriétés d'autres plantes intéressantes dans l'endométriose (93,130,156-167)	141

Glossaire

Acini : éléments de forme arrondie constitutifs des glandes à sécrétion externe dites « en grappes » (glandes salivaires, pancréas exocrine, glandes cutanées sébacées et sudoripares, seins).

Adhérences : formations tissulaires produites par la présence de sang entre les organes qui amènent à une immobilisation de ceux-ci.

Akène : fruit sec, indéhiscant, contenant une seule graine non soudée au péricarpe.

Aménorrhée : absence de règles. On distingue l'aménorrhée primaire (la femme n'a jamais eu de règles) de l'aménorrhée secondaire (les règles se sont arrêtées ou n'ont pas repris).

Angiogenèse : développement de vaisseaux sanguins à partir de capillaires préexistants.

Aromatase : complexe enzymatique responsable de la biosynthèse des estrogènes.

Calice : partie extérieure du périanthe, souvent verte, protégeant la fleur en bouton et formé de sépales.

Capitule : inflorescence formée de fleurs sessiles, serrées les unes contre les autres, insérées sur un réceptacle commun (de forme discoïdale, hémisphérique ou globuleuse), et entourée le plus souvent d'une involucre de bractées stériles ; les fleurs les plus jeunes sont au centre ; l'ensemble simule généralement une fleur unique.

Cataménial : relatif à la menstruation ou qui se produit à son occasion.

Cornes utérines : angles latéraux (droit et gauche) du corps utérin, sur lesquelles s'insèrent les trompes de Fallope.

Corymbe : inflorescence tirée de la grappe, dont les fleurs se retrouvent finalement toutes à peu près dans un même plan perpendiculaire à l'axe par le fait que les pédoncules sont d'autant plus longs que les fleurs sont plus âgées.

Drupe : fruit charnu indéhiscant, renfermant un noyau (plus rarement plusieurs) ; le noyau provient d'une induration de la couche intérieure du péricarpe, cette induration pouvant être importante, "osseuse" ou légère, mince, cartilagineuse.

Dyschésie : défécation difficile, indépendamment de sa cause.

Dysménorrhée : menstruation douloureuse.

Dyspareunie : douleur ressentie pendant le rapport sexuel chez la femme, sans contracture de la vulve et du vagin.

Extrait hydroalcoolique de fruit : macération du fruit dans de l'eau et de l'alcool en proportions définies.

Extrait de plantes standardisé : médicament à base de plantes, à teneur garantie en principes actifs. Les plantes fraîches sont broyées à froid (- 90 °C) et leurs principes actifs sont ensuite récupérés par plusieurs extractions hydroalcooliques et préservés dans une solution glycinée.

Extrait sec : plante ou partie de plante réduite en une fine poudre.

Feuilles caduques : feuilles qui tombent chaque année.

Fréquence : nombre d'apparition d'un événement dans le temps et dans une population donnée.

Granulosa : couche de cellules folliculaires qui entourent l'ovocyte et assurent le passage des éléments nutritifs.

Hématurie : présence de sang dans les urines.

Hystérectomie : intervention chirurgicale destinée à enlever l'utérus. Elle se réalise sous anesthésie à travers la paroi de l'abdomen ou celle du vagin. Elle peut s'accompagner d'une ablation des ovaires (ovariectomie).

Incidence annuelle : nombre de nouveaux cas par an.

Inflorescence : groupement organisé de fleurs.

Infusion : méthode d'extraction des principes actifs d'une plante par ajout d'un liquide bouillant que l'on laisse refroidir sur la partie de plantes.

Interleukines : protéines secrétées par les lymphocytes ou par les macrophages et servant de messager dans les communications entre les cellules et le système immunitaire.

Intervalle de confiance à 95 % : indicateur mathématique qui permet de chiffrer la zone d'incertitude lors d'une enquête portant sur un échantillon de population. L'intervalle de confiance permet de déterminer la marge d'erreur de l'échantillon choisi, afin d'estimer ce qu'aurait été le résultat réel, en l'encadrant dans une fourchette. Dans un intervalle de confiance à 95 %, cet intervalle a 95 % de chances de contenir la valeur qu'aurait donnée une interrogation exhaustive. Si l'intervalle de confiance comprend la valeur « 1 », ceci signifie que le résultat n'est pas significatif ; si cet intervalle ne comprend pas la valeur « 1 », le résultat est significatif.

Jonction utéro-tubaire : jonction entre l'utérus et les trompes de Fallope.

Ligaments utéro-sacrés : ligaments reliant l'utérus au sacrum, en arrière. Ils représentent les principaux moyens de fixité postérieurs de l'utérus.

Ligulées : en forme de ligule ou muni d'une ligule (= languette membraneuse de la gaine et du limbe chez les Poacées et certaines Cypéracées ; aussi languette formée par la fusion des 5 pétales de la corolle chez certaines fleurs d'Astéracées.

Mastodynie : sensation douloureuse ressentie au niveau des seins.

Mastopathie : terme désignant les anomalies et maladies de la glande mammaire.

Ménorragie : saignement survenant au moment des règles et augmentant anormalement le volume et/ou la durée de celles-ci.

Métrorragie prémenstruelle : écoulement sanguin des voies génitales féminines, survenant avant les règles et respectant une intervalle libre par rapport à celles-ci ; elle est définie aussi comme tout saignement anormal d'origine utérine.

Nodule : terme général désignant une petite boule anormalement présente dans l'organisme. Ce terme est purement descriptif et ne présume pas de l'origine de cette petite boule : kyste, ganglion, tumeur bénigne ou maligne.

Odds Ratio (également appelé rapport des chances, rapport des cotes ou risque relatif rapproché) : mesure statistique exprimant le degré de dépendance entre des variables qualitatives. Il se définit comme le rapport de la cote d'un évènement arrivant à un groupe A d'individus avec celle du même évènement arrivant à un groupe B. Si l'Odds Ratio est supérieur à 1, l'évènement est plus fréquent dans le groupe A que dans le groupe B par exemple

Pédoncule : axe ou pied d'une inflorescence.

Pennati- : préfixe indiquant des découpures du limbe sur le mode penné (= à propos d'une feuille ou d'une bractée, se dit de la disposition des nervures secondaires formant comme les barbes d'une plume par rapport à la nervure principale).

Pétiole : partie étroite de la feuille reliant le limbe à la tige.

Pubescent : couvert de poils courts et souples, d'un duvet fin et peu serré.

Rectorragie : émission de sang par l'anus.

Rhizome : tige souterraine, plus ou moins allongée, simple ou ramifiée, horizontale ou oblique, contenant des réserves et donc hypertrophiée.

Rhytidomes : partie morte de l'écorce du tronc et des branches maîtresses d'un arbre âgé.

Salpingo-ovariectomie : ablation chirurgicale des trompes de Fallope et des ovaires.

Séqué : se dit d'un limbe découpé jusqu'à la nervure principale ; il subsiste toutefois souvent un étroit liseré de limbe entre les segments.

Speculum : outil médical, généralement en métal ou à usage unique en plastique, permettant d'élargir la cavité vaginale par l'écartement des parois du vagin, pour pouvoir visualiser et examiner le col utérin et le vagin et donner un accès au canal cervical et à la cavité utérine pour pratiquer de multiples examens et interventions chirurgicales.

Spotting : littéralement, en anglais, saignement goutte à goutte ; cliniquement ce sont des saignements d'abondance très réduite (traces) s'écoulant en dehors des règles.

Teinture : solution résultant de l'extraction par un solvant (l'alcool, le plus souvent) des principes actifs d'une plante.

Torus uterinum : région postérieure du col utérin où se réunissent les ligaments utéro-sacrés, à la moitié supérieure de la face postérieure du col.

Tubulées : fleurs en forme de tube plus ou moins allongées.

-
1. Abbara A. Livre interactif en gynécologie obstétrique [Internet]. 2016 [cité 19 janv 2019]. Disponible sur: http://www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/accueil.html
 2. Dictionnaire Le Petit Larousse illustré 2017. Larousse; 2017 2048 p. (Petit Larousse).
 3. Euréka Santé Vidal. [Internet]. [cité 19 janv 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/>
 4. Heute N. Epidémiologie et biostatistiques médicales. Cours de 2014 et 2015; UFR Sciences Pharmaceutiques de Caen.
 5. Provost M. Flore vasculaire de Basse-Normandie. 2ème édition. Presses Universitaires de Caen; 2013. 420 p. (Botanique).
 6. Rameau, Dumé, Gauberville, Mansion. Flore forestière française. 2ème édition. Institut pour le développement forestier; 2018. 2464 p. (Guide écologique).

Introduction

Bien qu'elles touchent beaucoup de patients, certaines pathologies sont encore peu connues à ce jour. C'est le cas de **l'endométriose**, pathologie gynécologique chronique, complexe et fréquente, qui affecterait environ 10 % des femmes aujourd'hui en France (7).

Une volonté d'amélioration de la prise en charge de l'endométriose et des connaissances des équipes médicales s'étend actuellement. De plus, des émissions radiophoniques, des programmes télévisés ou les réseaux sociaux sont utilisés pour faire connaître cette pathologie au grand public. L'endométriose sort de l'ombre.

Etudié depuis plusieurs années, le développement de l'endométriose relève de plusieurs théories et sa physiopathologie fait intervenir divers éléments. La variabilité des manifestations cliniques implique un important retard diagnostique (8,9).

De plus, selon le degré d'atteinte, les symptômes, l'âge de la patiente et l'éventuel souhait de grossesse, la prise en charge est individualisée. Les thérapeutiques étant actuellement lourdes et rarement curatives, bon nombre de patientes se tournent vers la recherche de thérapies complémentaires dans le but de trouver un soulagement supérieur (9).

Dans la mesure où la phytothérapie est une discipline utilisée par l'Homme depuis des siècles et présente aujourd'hui un important regain d'intérêt, il semble légitime de s'intéresser aux potentialités des plantes médicinales dans la prise en charge complémentaire de l'endométriose, suivant différents axes thérapeutiques (10).

Dans son activité officinale, le pharmacien peut être sollicité pour des motifs variés dans le cadre de cette pathologie : délivrer les médicaments prescrits sur une ordonnance, aider ces patientes à la compréhension de leur maladie et de leurs traitements, les écouter, répondre à leurs questions et les accompagner au long cours.

Après un rappel anatomique et physiologique de l'appareil génital féminin, une définition de l'endométriose sera posée ainsi que sa situation épidémiologique. Ensuite, nous analyserons l'histogenèse, la physiopathologie, les symptômes et les facteurs de risque de l'endométriose. Puis, nous expliquerons le retard diagnostique et nous nous attarderons sur les traitements actuellement proposés.

Dans un deuxième temps, nous considérerons les propriétés de différentes plantes pour la gestion de l'endométriose, leurs potentialités et leur place dans la prise en charge. Enfin, nous aborderons la façon dont laquelle le mode de vie peut intervenir dans l'endométriose.

Partie 1 :
L'endométriose

Dans cette première partie, nous allons d'abord faire un point sur l'anatomie et la physiologie de l'appareil génital féminin. Après ces rappels, nous aborderons l'endométriose, en posant une définition de cette pathologie ainsi que sa situation épidémiologique. Ensuite, nous verrons les hypothèses liées à son histogenèse, la physiopathologie, les symptômes, les facteurs de risque puis les démarches diagnostiques et thérapeutiques appliquées dans l'endométriose aujourd'hui.

1.1 Rappels anatomo-physiologiques de l'appareil génital féminin

1.1.1 Anatomie de l'appareil génital féminin

L'appareil génital féminin est constitué par des organes génitaux **internes** et **externes** :

- Les organes génitaux internes comprennent les ovaires, les trompes de Fallope, l'utérus et le vagin ;
- Les organes génitaux externes sont représentés par les lèvres et le clitoris (11,12).

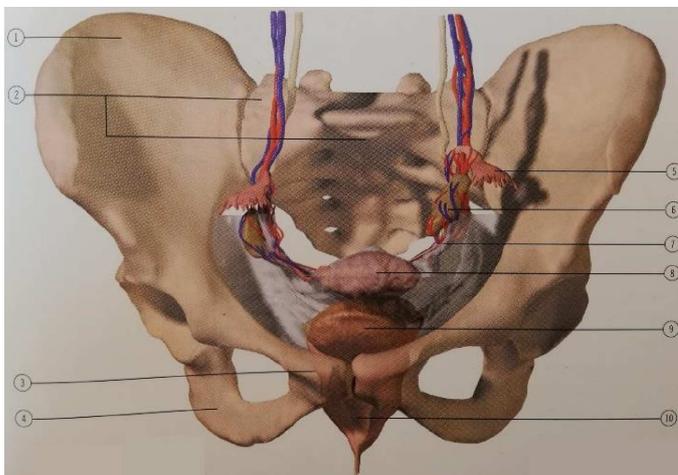
Les **ovaires**, glandes sexuelles de la femme, sont deux organes ovoïdes aplatis en forme d'amande, de 4 cm de long sur 5 cm d'épaisseur, situés latéralement à gauche et à droite de la cavité pelvienne. Les ovaires sont des glandes endocrines qui sécrètent des estrogènes et de la progestérone, mais elles produisent également les gamètes féminins, dits ovules. La structure ovarienne est double : une zone périphérique appelée cortex, contenant en ordre dispersé des follicules à divers stades de maturation (chaque follicule ovarien contient un ovule non mature, dit ovocyte) et une zone centrale appelée médulla ovarique, zone de tissu conjonctif riche en vaisseaux (11–14).

Les **trompes de Fallope**, ou trompes utérines, sont deux formations tubaires de 10 à 12 cm de long qui assurent le transport des spermatozoïdes, la captation de l'ovule fécondé facilitée par l'existence d'un courant séreux et la migration de l'ovule fécondé vers l'utérus (11,12).

L'**utérus**, organe de 6 à 8 cm de long, situé dans la cavité péritonéale entre la vessie et le rectum, est destiné à accueillir l'œuf. L'utérus est constitué d'une muqueuse, l'**endomètre**, et d'une musculature, le **myomètre**, qui subissent des variations morphologiques et fonctionnelles au cours du cycle menstruel (11,12).

Le **vagin**, conduit musculo-membraneux de 7 à 9 cm s'ouvre vers l'extérieur et subit également des perturbations cycliques (12).

Ces différents éléments anatomiques de l'appareil génital féminin sont repris sur les figures 1 et 2, comprenant une vue de face et une coupe antéro-postérieure du pelvis (11,15).



- ① Os iliaque du pelvis
- ② Sacrum
- ③ Os pubien du pelvis
- ④ Os ischiatique du pelvis
- ⑤ Infundibulum (pavillon) de la trompe utérine
- ⑥ Ovaire
- ⑦ Trompe utérine ou trompe de Fallope
- ⑧ Utérus
- ⑨ Vessie
- ⑩ Vagin

Figure 1 : Vue de face du pelvis (11)

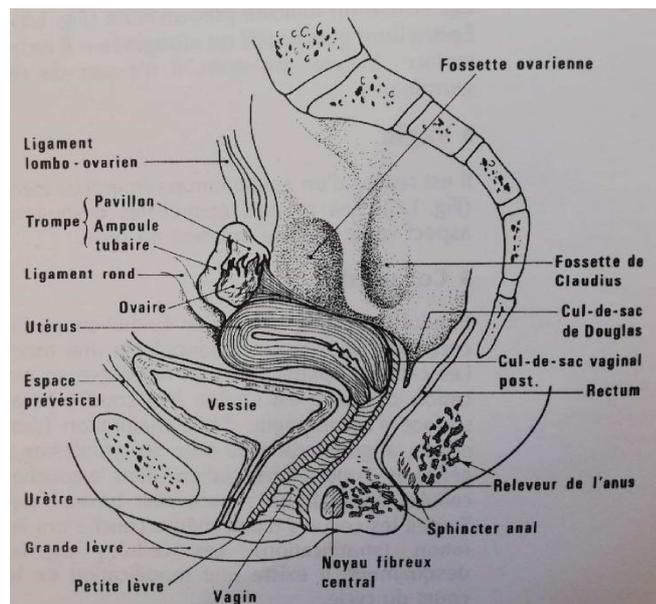


Figure 2 : Coupe antéro-postérieure du pelvis (15)

1.1.2 Physiologie du cycle menstruel de la femme

L'ensemble des phénomènes physiologiques de la femme préparant son organisme à une éventuelle fécondation a une activité cyclique et, est appelé le **cycle menstruel**. La durée moyenne de ce cycle est de 28 jours, mais il peut être plus long, plus bref et/ou irrégulier. Les

émotions fortes ou les voyages par exemple, jouent un rôle significatif dans les modifications du rythme (16).

Les cycles génitaux commencent à la puberté et se terminent à la ménopause. Ils sont soumis aux régulations de l'**axe hypothalamo-hypophysio-ovarien**. L'hypophyse gonadotrope est sous la dépendance d'une neurohormone hypothalamique, la **GnRH** (*Gonadotrophin Releasing Hormone* ou hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires). Celle-ci est libérée de façon pulsatile par des neurones de l'hypothalamus dans le système vasculaire porte. Cela génère la synthèse et la libération, par les cellules hypophysaires antérieures, de deux hormones gonadotropes ou gonadotrophines : la **FSH** (*Follicular Stimulating Hormone* ou hormone folliculostimulante) et la **LH** (*Luteinizing Hormone* ou hormone lutéinisante) (15).

La FSH a un rôle prépondérant dans la première phase du cycle menstruel. Lors de cette **phase folliculaire**, soit du 1^{er} au 14^{ème} jour du cycle, la montée du taux de FSH plasmatique assure le développement d'une cohorte de follicules dont la maturation va se poursuivre. Les follicules recrutés secrètent de l'**estradiol** en quantité croissante. En fin de phase folliculaire, le follicule dominant sécrète à lui seul, la presque totalité de l'estradiol circulant (15).

Les estrogènes ont des effets sur l'utérus, le col utérin et le vagin notamment :

- Au niveau de l'utérus, les estrogènes assurent la vascularisation et une multiplication cellulaire intense de l'endomètre induisant son épaissement, ainsi qu'une prolifération des cellules du myomètre avec augmentation de leur contractilité. L'endomètre se prépare pour accueillir une possible grossesse ;
- Au niveau du col utérin, les estrogènes permettent la sécrétion d'une glaire cervicale abondante et filante favorable à la pénétration des spermatozoïdes dans l'utérus ;
- Au niveau du vagin, les estrogènes maintiennent la croissance de la muqueuse et son hydratation tandis que les cellules superficielles desquament (17).

L'estradiol agit aussi sur l'hypothalamus et l'hypophyse, où il est à l'origine de deux rétrocontrôles, qui sont des processus par lesquels les hormones circulantes agissent sur les tissus des glandes qui les élaborent ou qui stimulent leur production :

- Le **rétrocontrôle négatif** : l'augmentation progressive des taux d'estradiol dans le plasma inhibe l'axe hypothalamo-hypophysaire et freine la libération de FSH, dont le taux baisse durant la seconde partie de la phase folliculaire. Malgré cette baisse du taux de FSH, le follicule dominant, moins dépendant de la FSH que ses congénères, continue sa croissance et sa sécrétion d'estrogènes. Les autres follicules de la cohorte involuent.

- Le **rétrocontrôle positif**, au 14^{ème} jour du cycle : au-delà d'un seuil plasmatique d'environ 300 pg/ml d'estrogènes circulants, maintenu 2 à 3 jours, des pics fréquents de GnRH entraînent une production élevée d'estradiol, augmentant la sensibilité de l'hypophyse à l'action du GnRH, et provoquant la libération forte de FSH mais surtout brutale de LH conduisant au pic pré-ovulatoire appelé aussi décharge ovulante des gonadotrophines. **L'ovulation** a lieu environ 12 heures après le pic de LH et 24 à 36 heures après le début de la montée du pic ovulatoire. Lors de cette étape, le follicule tertiaire dit de De Graaf éclate et libère l'ovocyte mûri, devenu ovule, dans les trompes de Fallope (18).

Durant la deuxième phase du cycle, appelée **phase lutéale**, soit du 14^{ème} au 28^{ème} jour du cycle, la LH permet la transformation du follicule déhiscent, vidé de son contenu, en corps jaune. Il y a une transformation cellulaire des cellules de la granulosa en grandes cellules lutéales, riches en lipides et sécrétant un pigment légèrement jaune : c'est le phénomène de lutéinisation.

La figure 3 représente l'histologie de l'ovaire ainsi que l'évolution d'un follicule au cours du cycle menstruel (15) :

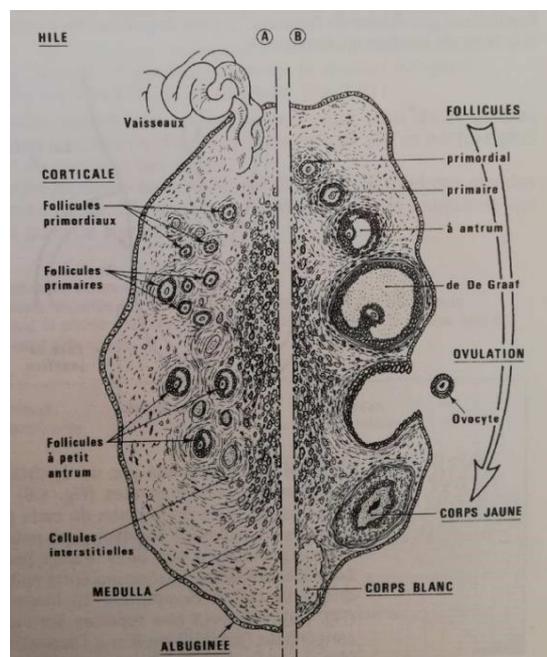


Figure 3 : Histologie de l'ovaire (15)

La partie gauche (A) représente une coupe schématique d'ovaire ;

La partie droite (B) représente l'évolution d'un follicule au cours d'un cycle : croissance avec les différents stades de maturation des follicules, ovulation et formation du corps jaune et du corps blanc en cas d'involution.

Le corps jaune est responsable de la synthèse de la **progestérone** dont la fonction essentielle est de préparer l'utérus à la nidation puis au maintien de la grossesse. Cette hormone a des effets sur l'endomètre, le myomètre, le col utérin, les trompes et les seins :

- Au niveau de l'endomètre, la progestérone induit l'arrêt des mitoses provoquées par les estrogènes et l'apparition d'un aspect sécrétoire, dit « de dentelle utérine », avec des vacuoles remplies de glycogène ;
- Au niveau du myomètre, la progestérone a une action antagoniste vis-à-vis des estrogènes : elle est responsable de la diminution de la contractilité utérine.
- Au niveau du col de l'utérus, la progestérone supprime la glaire cervicale induite par les estrogènes ;
- Au niveau des trompes, la progestérone ralentit le transit de l'œuf ;
- Au niveau des seins, la progestérone induit le développement des acini et inhibe les mitoses épithéliales provoquées par les estrogènes (17).

Si une fécondation a lieu, le corps jaune maintient son activité en sécrétant de la progestérone et l'utérus conserve sa physiologie pour permettre la nidation (16).

Cependant, en l'absence de fécondation, le corps jaune involue en corps blanc, dégénère en quatorze jours et les taux plasmatiques de progestérone et d'estrogènes chutent. La diminution de la progestérone anti-inflammatoire entraîne l'activation des cellules immunitaires. Ces cellules créent un état **d'inflammation** accru mais contrôlé, qui entraîne la libération de cytokines multiples. Cet état provoque l'affaissement de la zone fonctionnelle de l'endomètre lié à une ischémie ainsi qu'une mort cellulaire. Ces événements se traduisent par l'émission mensuelle de pertes vaginales sanguines, appelées « menstruations » ou « règles », durant 4 à 8 jours (16).

Il ne reste alors que la zone résiduelle, épaisse de 0,5 mm, qui persiste avec quelques culs-de-sac glandulaires ouverts dans la cavité utérine. Ensuite, la FSH recommence à augmenter, amorçant la poussée folliculaire du cycle suivant ... Par convention, le premier jour du cycle correspond au premier jour des règles (16).

La figure 4 reprend, par un schéma général, le complexe hypothalamo-hypophysaire et sa sécrétion endocrine d'hormones, le cycle des gonadotrophines hypophysaires (FSH et LH) avec une notion quantitative en fonction du temps, le cycle ovarien et le cycle des hormones ovariennes (oestrogènes et progestérone) avec l'impact de la menstruation sur l'utérus aux premiers jours du cycle ; ces cycles suivant la même échelle de temps (16) :

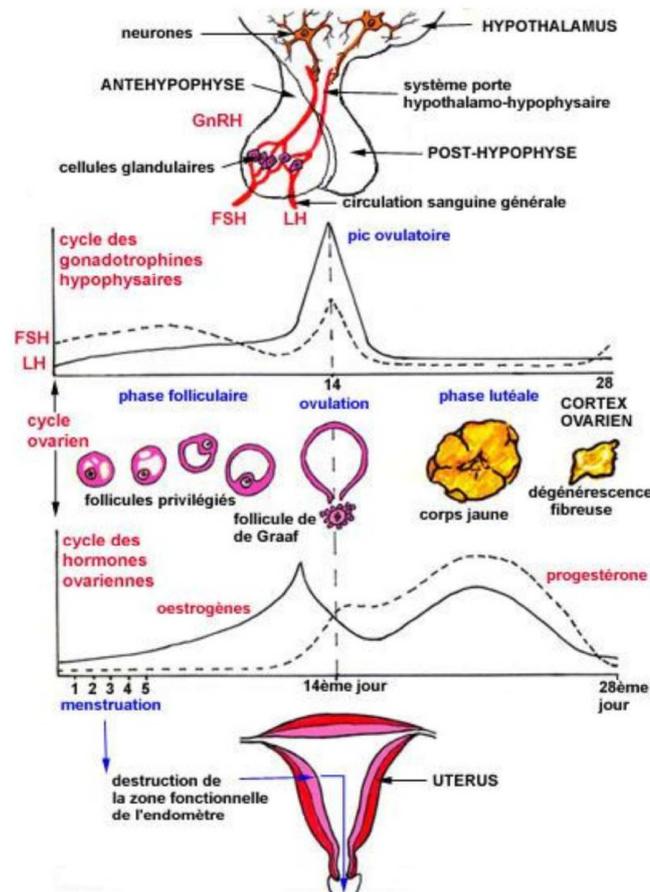


Figure 4 : Schéma général des cycles menstruels (16)

Ainsi, le cycle menstruel est structuré et fait intervenir plusieurs étapes. Différents éléments de ce cycle seront retrouvés et impliqués dans la physiopathologie de l'endométriose.

1.2 Définition de l'endométriose

L'endométriose est une pathologie gynécologique chronique caractérisée par la **présence hors de l'endomètre d'un tissu ressemblant à l'endomètre** associant des glandes et du stroma. On l'appelle « endométriose externe » lorsque l'endomètre de localisation anormale, dite ectopique, se situe en dehors de l'utérus (8,19).

L'endométriose va préférentiellement s'installer dans la région pelvienne au niveau des ligaments utéro-sacrés, sur les ovaires (dans ce cas, on parle d'endométriomes), au niveau du péritoine pelvien, de la vessie ou du rectum (8,19).

Plus rarement, les lésions se trouvent en dehors du pelvis, c'est-à-dire au niveau du côlon, de l'intestin grêle, du col de l'utérus, du vagin, de la vulve, de la paroi abdominale interne (vers l'ombilic ou le creux de l'aîne), des uretères ou plus anecdotiquement sur le péritoine diaphragmatique, ce qui peut en le traversant, donner des localisations au niveau de la plèvre ou du poumon. D'autres localisations ont été décrites mais cela reste exceptionnel. L'endométriose peut toucher plusieurs organes en même temps (8,19).

De plus, on distingue l'endométriose externe pelvienne dite « superficielle » de l'endométriose externe pelvienne dite « profonde » dans laquelle les lésions pénètrent dans l'espace rétropéritonéal et/ou dans la paroi des organes pelviens (vessie, rectum ...) à une profondeur d'au moins 5 mm (20).

Par ailleurs, on parle d'« endométriose interne » ou « adénomyose » lorsque qu'il y a une anomalie de la zone de jonction entre l'endomètre et le myomètre, qui va laisser les cellules de l'endométriose infiltrer le myomètre (19).

Ces tissus endométriosiques ont les mêmes caractéristiques que l'endomètre et subiront, lors des cycles menstruels ultérieurs, l'influence des modifications hormonales évoquées auparavant. L'endométriose va augmenter en taille et en épaisseur sous stimulation estrogénique tout au long du cycle et se désagréger partiellement pendant les règles. C'est pourquoi on qualifie l'endométriose de pathologie « **estrogéno-dépendante** » (19,21).

1.3 Epidémiologie de l'endométriose

L'endométriose est une pathologie gynécologique longtemps ignorée mais courante puisqu'elle représente la troisième cause d'hospitalisation pour raison gynécologique aux Etats-Unis (22).

En raison de la définition histologique de l'endométriose, sa fréquence est difficile à estimer dans la population générale et serait sous-estimée. Peu d'études épidémiologiques ont été réalisées ces dernières années.

Selon l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), l'endométriose affecterait environ 10 % des femmes en 2017 (7).

La prévalence de cette pathologie dans la population générale a été estimée selon des études à 5,3% lorsque l'on s'intéresse aux patientes ayant des troubles menstruels. De plus, la prévalence de l'endométriose serait supérieure à 33 % chez les femmes ayant des algies pelviennes aiguës et elle varierait de 2 à 74 % chez les femmes présentant des algies pelviennes chroniques. Ce large écart entre 2 et 74% montre bien qu'il est difficile de connaître le nombre de cas dans une population donnée. Il existe vraisemblablement un biais de sélection, car l'endométriose ne serait diagnostiquée que chez des patientes symptomatiques sollicitant un avis médical au sujet de la douleur et/ou l'infertilité (9).

Toutefois, en fonction de la symptomatologie, l'endométriose serait retrouvée dans 25% des cas des douleurs pelviennes et 20% des cas d'infertilité (23).

Une incidence annuelle autour de 0,1%, a été rapportée chez les femmes âgées de 15 à 49 ans (9).

En conséquence, nous pouvons dire que l'endométriose est une pathologie fréquente aujourd'hui, en France et dans le monde. Elle est encore peu connue et les recherches à son sujet sont récentes.

1.4 Histogenèse de l'endométriose

L'endométriose a d'abord été étudiée en 1690 par le médecin allemand Daniel Shroen. Puis, le Docteur Carl Von Rokitansky, médecin anatomo-pathologiste autrichien d'origine tchèque fut le premier à décrire l'endométriose, par ce qu'il a nommé comme étant « la présence de muqueuse utérine en dehors de l'utérus », dès 1860 (8).

Le terme « endométriose » est apparu en 1921 avec le Docteur John Alberton Sampson, médecin gynécologue autrichien, qui s'intéressa à cette pathologie et en proposa la première hypothèse physiopathologique. Il fut également le premier à observer des kystes chez de nombreuses patientes et à remarquer qu'ils réagissaient comme l'utérus sous l'influence des hormones ovariennes (8).

L'endométriose a probablement une origine multifactorielle. Comme nous allons le voir dans ce paragraphe, de nombreuses théories physiopathologiques ont été avancées pour tenter de comprendre l'étiologie de cette anomalie et la localisation ectopique du tissu endométrial, mais aucune ne semble à elle seule pouvoir expliquer les multiples localisations, même si la théorie de l'implantation reste la plus probante (23).

1.4.1 Théorie de l'implantation

Premièrement, la « **théorie de l'implantation** » dite « **théorie de la régurgitation** » ou « **théorie du reflux menstruel** » a été décrite par John Alberton Sampson en 1927 (8).

Cette théorie soumet l'idée que lors de la menstruation, sous l'effet des contractions utérines, une partie du sang est régurgitée dans les trompes pour arriver dans la cavité abdomino-pelvienne (8).

Ce sang contient des cellules endométriales qui, au lieu d'être détruites par le système immunitaire, vont s'implanter. Puis, sous l'effet des stimulations hormonales ultérieures, elles vont proliférer en foyers d'endométriose sur les organes de voisinage tel que le péritoine, les ovaires ou les ligaments utéro-sacrés par exemple (8).

Le produit de l'endométriose resterait piégé dans la cavité abdominale et serait responsable d'une inflammation locale, d'une rétraction tissulaire, d'enkystement et d'adhérences. Les adhérences sont des formations tissulaires produites par la présence de sang entre les organes, qui amène à une immobilisation de ceux-ci (21).

1.4.2 Théorie de la métaplasie cœlomique

Deuxièmement, la « **théorie de la métaplasie cœlomique** » ou « **théorie des résidus müllériens** », décrite par Ivanov puis Meyer en 1919, suggère la transformation d'un tissu différencié en un autre tissu différencié de localisation anormale, associée à une défaillance du système immunitaire (8).

Les cellules du péritoine auraient un potentiel de transformation en cellules de l'endomètre, puisque ces entités proviennent du même tissu embryonnaire : le mésothélium cœlomique (21).

Cette théorie pourrait ainsi expliquer la présence d'endométriose chez les femmes atteintes du syndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, c'est-à-dire une absence congénitale d'utérus et donc de règles (21).

1.4.3 Théorie de la migration à distance

Troisièmement, de façon concomitante à la théorie de l'implantation, Sampson décrit une toute autre théorie : la « **théorie de la migration à distance** » *via* les vaisseaux lymphatiques et vasculaires. Elle pose l'hypothèse que les lésions d'endométriose pourraient résulter d'une dispersion par voie lymphatique et/ou sanguine des cellules de l'endomètre. Ceci permettrait d'expliquer les localisations suivantes : ombilic, vagin ou col de l'utérus, du fait de leur système lymphatique communiquant (8).

1.4.4 Autres théories

Enfin, d'autres théories coexistent pour expliquer la genèse de l'endométriose :

- La « **théorie de l'induction** » évoque le fait que l'endomètre refluant dans la cavité péritonéale libérerait des facteurs de croissance et des cytokines capables d'induire la métaplasie des séreuses ovariennes et péritonéales, en lien avec des perturbations du système immunitaire (23) ;
- La « **théorie immunitaire** » prône un déficit immunitaire et présente l'endométriose comme une pathologie auto-immune. Ce manque de défense de l'organisme permettrait aux cellules en reflux d'être acceptées par le tissu hôte et faciliterait leur développement ectopique (24) ;

- La « **théorie des contaminations iatrogènes** », selon laquelle les biopsies du col ou les épisiotomies entraîneraient des endométrioses (24) ;
- La « **théorie d'extension de voisinage** » rend compte des capacités invasives des tissus pathologiques ectopiques comme par exemple au niveau de la vessie ou des uretères, grâce à une angiogenèse. L'angiogenèse est un processus de croissance de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants (24).

L'hypothèse la plus communément acceptée est celle dite de la « théorie du reflux menstruel » ou « de l'implantation » décrite par John Alberton Sampson et les arguments qui soutiennent cette théorie sont nombreux (8).

Tout d'abord, les lésions se développent préférentiellement dans la partie la plus basse de la cavité abdominale et sur les organes à proximité des trompes comme les ovaires ou le colon sigmoïde (8).

Ensuite, l'endométriose est fréquente chez les femmes avec une malformation des organes génitaux qui empêche partiellement ou totalement l'écoulement des règles par voie vaginale (8).

Ainsi, s'appuyant sur ces différentes théories, nous allons maintenant tenter d'expliquer la mise en place et le développement d'une endométriose, de façon fonctionnelle puis cellulaire et moléculaire.

1.5 Physiopathologie de l'endométriose

Pour que des foyers d'endométriose s'implantent chez certaines femmes, des anomalies fonctionnelles, cellulaires et moléculaires sont retrouvées et seront expliquées successivement dans ce paragraphe.

1.5.1 Installation des lésions d'endométriose

Le reflux du sang menstruel, par les trompes, dans la cavité péritonéale est un phénomène **physiologique** observé chez la grande majorité des femmes. Cette régurgitation tubaire du sang est effectivement observée chez 76 à 90 % des femmes en activité génitale, mais le milieu péritonéal est généralement capable d'éliminer ce tissu endométrial (21).

L'implantation d'endomètre est d'abord responsable de lésions péritonéales microscopiques ou minimes, dites « lésions subtiles ». Ces lésions seraient si fréquentes qu'elles ne sont pas considérées comme pathologiques mais comme une « endométriose physiologique » (21).

L'évolution de la plupart de ces implants se ferait vers la cicatrisation ; mais quelques implants, chez certaines femmes, évolueraient vers l'endométriose « maladie », caractérisée par la présence d'adhérences importantes perturbant la physiologie locale, de kystes ovariens endométriosiques ou de lésions d'endométriose profondes.

La figure 5 montre l'évolution du reflux menstruel, soit vers la guérison, soit vers la pathologie (21) :

Au cours du reflux menstruel, les cellules endométriales, régurgitées dans la cavité péritonéale, **ne sont pas éliminées par le système immunitaire** et forment ainsi des foyers d'endomètre ectopique (21).

Ces cellules endométriales, du fait de la surexpression d'enzymes protéolytiques ainsi que de molécules d'adhésion, adhèrent à la surface du péritoine, s'y **implantent et prolifèrent excessivement** et de manière non contrôlée. Après l'invasion, le **VEGF** (*Vascular Endothelial Growth Factor* ou Facteur de Croissance de l'Endothélium Vasculaire) est impliqué dans le maintien de la viabilité de la lésion endométriosique en mettant à disposition de nouveaux vaisseaux sanguins. Dans l'endométriose, le VEGF produit davantage de vaisseaux sanguins et de facteurs vasculaires que chez une personne saine (21).

Il en résulte une **inflammation locale chronique** responsable d'une production accrue de cytokines, de prostaglandines, de facteurs de croissance et de facteurs pro-angiogéniques. Ces derniers sont des activateurs de l'angiogenèse (21).

De plus, le phénomène inflammatoire conduit à la production de radicaux libres, qui sont des atomes se caractérisant par la présence d'un électron célibataire, ce qui les rend instables et particulièrement agressifs vis-à-vis des molécules environnantes. Ces substances, responsables d'un **stress oxydatif**, peuvent entraîner des réactions en chaînes destructrices et causer des dégâts souvent irréversibles sur les substrats biologiques (25).

Sous l'influence d'un stress oxydatif et d'un micro-environnement inflammatoire propice, les modifications des cellules endométriales conduisent à favoriser la prolifération, la survie cellulaire et l'angiogenèse responsables de l'implantation, du maintien et de la croissance des foyers d'endométriose. Le dépassement du système immunitaire à chacune des étapes est, de plus, en faveur d'un développement accru des lésions (8).

1.5.2 Anomalies fonctionnelles, cellulaires et moléculaires imputées à l'endométriose

1.5.2.1 Excès de reflux menstruel

Chez les patientes atteintes d'endométriose, certains éléments anatomiques augmentent le reflux menstruel, comme l'hypotonie de la jonction utéro-tubaire, des vagues de contractions rétrogrades de la musculature tubaire et myométriale et des malformations utérines empêchant ou gênant le flux menstruel vaginal. Ainsi, cet excès de reflux menstruel, débordant les

capacités locales du système immunitaire pourrait avoir un rôle dans le développement de l'endométriose (21).

1.5.2.2 Altérations de la réponse immunitaire locale

Premièrement, des anomalies de **l'immunité cellulaire** seraient impliquées dans l'endométriose. En effet, les deux fonctions des lymphocytes T, c'est-à-dire la cytotoxicité spécifique et la régulation de la réponse immune seraient perturbées chez les patientes endométriosiques (21).

Les cellules T, bien qu'en nombre normal, seraient moins efficaces pour détruire les cellules endométriales ectopiques et seraient moins fonctionnelles, notamment envers les interleukines, protéines sécrétées par les lymphocytes, activant la réaction immunitaire. Par exemple, dans le cadre de l'endométriose, les lymphocytes T sécrètent peu d'**interleukine 2** (IL-2) et d'**interféron γ** (IFN- γ), cytokines ayant des vertus antiprolifératives pour l'endomètre et activatrices des macrophages et des cellules **NK** (*Natural Killer*), composants de l'immunité innée. Ces éléments sont en faveur d'une prolifération cellulaire (21).

Deuxièmement, des anomalies de **l'immunité humorale** auraient un rôle dans le développement de l'endométriose. De ce fait, on retrouve dans l'endomètre des patientes atteintes d'endométriose un taux plus important d'immunoglobulines et d'auto-anticorps contre des antigènes endométriaux (26,27).

Des facteurs pro-endométriose sont, de plus, protégés par des anticorps vis-à-vis des effets cytotoxiques des macrophages, des cellules T ou des cellules NK (21).

Par ailleurs, des anomalies des **macrophages** interviendraient dans l'endométriose. Les macrophages constituent 85% des cellules du liquide péritonéal. Leur nombre et leur niveau d'activation varient au cours du cycle menstruel avec un maximum en début de période post-menstruelle dans le but de débarrasser la cavité péritonéale des débris endométriaux et des spermatozoïdes notamment (21).

Chez les patientes endométriosiques, les macrophages péritonéaux sont plus nombreux et à un niveau d'activation plus élevé mais leur pouvoir cytotoxique vis-à-vis de l'endomètre est diminué. Déficients dans leur rôle, les macrophages des patientes endométriosiques pourraient aggraver l'endométriose (21).

De plus, ces macrophages augmenteraient la sécrétion des cytokines inflammatoires (surtout les interleukines), régulées par le facteur transcriptionnel **NF- κ B** (*Nuclear*

Factor-kappa B ou Facteur Nucléaire-kappa B). Ce facteur active les gènes des protéines pro-inflammatoires et serait dérégulé en cas d'endométriose (27).

Les **cellules NK** présentes dans le liquide péritonéal participent aussi à l'épuration de la cavité péritonéale. Ces cellules immunitaires primitives sont dotées d'un pouvoir cytotoxique envers les cellules étrangères ou en situation ectopique. Elles sont capables de lyser des cellules étrangères à l'organisme de manière indépendante de l'antigène et sans activation préalable (21).

L'activité cytotoxique des cellules NK péritonéales est diminuée chez les femmes atteintes d'endométriose, possiblement due à la sécrétion par l'endomètre ectopique de substances inhibant ces cellules NK ou du fait du milieu péritonéal défavorable aux cellules NK (27).

Enfin, le tissu endométriosique renfermerait une synthèse et une libération différentes de plusieurs cytokines impliquées dans la croissance et la réaction inflammatoire. Entre autres, le facteur de croissance transformant (ou *Transforming Growth Factor TGF-β*) est une cytokine qui serait responsable de la diminution des cellules NK dans le liquide péritonéal (27).

Par conséquent, la mise en place d'un tel système immunitaire joue fort probablement un rôle dans le développement de la pathologie et dans son maintien.

1.5.2.3 Perturbation de l'apoptose

L'apoptose, ou mort cellulaire programmée, est le processus par lequel les cellules déclenchent leur auto-destruction en réponse à un signal. C'est l'une des voies possibles de la mort cellulaire qui est physiologique et en équilibre constant avec la prolifération cellulaire. L'apoptose joue un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie tissulaire, notamment pendant les périodes de croissance, de différenciation et de menstruation de l'endomètre. L'endomètre humain, cyclique, présente des variations d'activité apoptotique. *De facto*, l'expression endométriale de **Bcl-2**, une protéine anti-apoptotique, est la plus élevée pendant la période maximale de croissance, c'est-à-dire la phase proliférative ou folliculaire du cycle menstruel.

La protéine Bcl-2, synthétisée par la protéine BCR-ABL, inhibe l'apoptose ; s'en suit alors une survie cellulaire, comme le montre la figure 7 (28) :

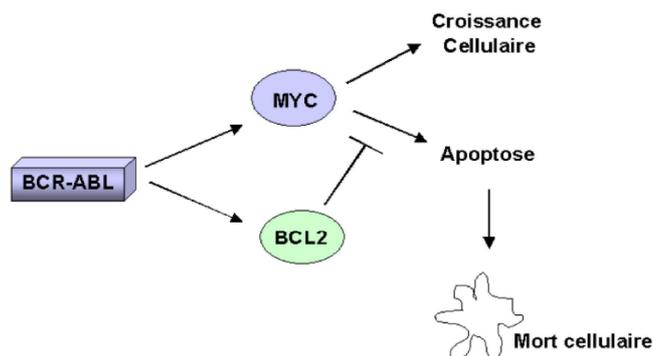


Figure 7 : Voie de signalisation de Bcl-2 (28)

Dans les lésions d'endométriose, la protéine Bcl-2 est détectée dans un plus grand nombre de cellules stromales que dans l'endomètre sain, sans variation au cours des différentes phases du cycle menstruel. Ceci est en faveur d'un phénomène non contrôlé et prolifératif (28).

Enfin, une **résistance à l'apoptose** pourrait favoriser la survie des cellules endométriales lors du reflux menstruel et leur implantation ectopique (29).

Effectivement, le mécanisme de l'apoptose semble perturbé dans l'endométriose. L'équilibre entre croissance cellulaire et apoptose n'est plus maîtrisé ; les phénomènes de prolifération prennent le dessus.

1.5.2.4 Les métalloprotéases matricielles et leurs inhibiteurs

Les **MétalloProtéases Matricielles** (ou *Matrix MetalloProteinase MMP*) constituent une famille de protéases, c'est-à-dire des enzymes protéolytiques, impliquées dans la dégradation de nombreuses protéines de la matrice extracellulaire (collagène, glycoprotéine structurelle, fibronectine, laminine, fibrinogène et peptidoglycanes). Il existe environ 23 MMP chez l'homme codées par des gènes différents et produites par de nombreux types cellulaires (30).

Le groupe des MMP et des Inhibiteurs Tissulaires des MétalloProtéases (ou *Tissue Inhibitor of MetalloProteinase TIMP*) sont des régulateurs physiologiques du remodelage de la matrice extracellulaire observé au cours du cycle endométrial. Ils sont régulés par des hormones stéroïdiennes, des facteurs de croissance et des cytokines, et ils régulent l'activité

biologique de diverses protéases, facteurs de croissance, cytokines et leurs récepteurs respectifs. Une expression altérée des MMP est associée à un processus pathologique (21).

De façon physiologique, les MMP sont très exprimées pendant la phase proliférative du cycle menstruel, dans le but de régénérer et remodeler la matrice extracellulaire, dégradée après la menstruation. Dans la deuxième partie du cycle, intervient la progestérone avec sa capacité à supprimer en grande partie les MMP. Etant donné qu'en l'absence de nidation, la progestérone diminue, ceci entraîne une forte expression et activation des MMP (31).

Dans l'implantation ectopique et la croissance de l'endométriose, la dégradation de la matrice extra-cellulaire est la première étape qui mène à la formation d'un nouveau système vasculaire. En effet, dans le cadre de l'endométriose, on retrouve des niveaux aberrants et élevés de MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7 et MMP-9, ainsi que des niveaux réduits de TIMP-1 et TIMP-2. Ces éléments suggèrent conjointement une élévation nette de l'expression des MMP, entrant en jeu dans l'invasion tissulaire (21,32).

Aussi, le **TNF- α** (*Tumor Necrosis Factor α* ou Facteur de Nécrose Tumorale α) semble lié aux MMP. Le TNF- α est une cytokine impliquée dans l'inflammation systémique et dans la réaction de phase aiguë. Cette cytokine est sécrétée par un grand nombre de cellules comme les fibroblastes, les macrophages, les cellules NK, les lymphocytes T et B. *In vitro*, le TNF- α stimule l'expression de MMP par le tissu endométrial et supprime les TIMP endogènes. Un phénomène inflammatoire, comme il en est le cas dans l'endométriose, stimule donc la synthèse des MMP. Toujours *in vitro*, le TNF- α joue un rôle prépondérant dans l'adhésion du stroma endométrial au mésothélium et dans la prolifération des cellules endométriosiques. Une expression accrue de ce facteur, observée dans la pathologie endométriosique, semble liée à la progression de celle-ci (19, 25).

Ainsi, une dérégulation de l'équilibre des MMP est aussi un intervenant de la physiopathologie de l'endométriose.

1.5.2.5 Modifications hormonales

1.5.2.5.1 Estrogènes

Les lésions d'endométriose subissent les variations hormonales décrites lors du cycle menstruel.

D'abord, l'endométriose est décrite comme une pathologie **estrogéno-dépendante** : la croissance et la prolifération des îlots endométriosiques nécessitent une imprégnation estrogénique ; en son absence, ils régressent. Cependant, il a été prouvé que ces mêmes implants produisent localement leurs propres estrogènes *via* une forte activité enzymatique liée à l'aromatase, un complexe enzymatique responsable de la biosynthèse des estrogènes. Alors que l'aromatase n'est pas exprimée dans l'endomètre eutopique, une expression aberrante intense est retrouvée dans le tissu ectopique péritonéal mais aussi kystique ovarien (33).

Par ailleurs, une boucle d'autorégulation positive a été décrite. L'augmentation du taux d'estradiol dans le liquide péritonéal stimulerait la COX-2 (Cyclo-Oxygénase-2), enzyme qui, elle-même, induit la production de prostaglandines, stimulant intensément l'aromatase et permettant la formation d'estrogènes (27).

Des recherches menées à l'hôpital Cochin, hôpital de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP), ont récemment montré que 3 gènes sur les 4 codant pour le récepteur aux prostaglandines sont 10 à 20 fois plus exprimées dans l'endomètre utérin des patientes atteintes d'endométriose que dans celui des femmes ne présentant pas la pathologie. Ce taux serait même multiplié par 40 dans les tissus endométriaux extraits de lésions. En parallèle, l'expression d'une enzyme clé de la synthèse des prostaglandines est augmentée près de 10 fois dans l'endomètre des patientes endométriosiques. Les prostaglandines sont donc surexprimées dans le cadre de cette pathologie. Etant donné que ces molécules sont responsables de douleurs et d'une inflammation, associée à une stimulation de la production d'estrogènes, il en résulte finalement un état d'inflammation chronique douloureuse et une hyper-estrogénie chez ces patientes (34).

1.5.2.5.2 Progestérone

Sachant que la progestérone supprime en grande partie les MMP, la sur-expression de ces protéases dans l'endométriose suggère une défaillance de la progestérone (31,35).

Dans une étude (Bruner-Tran K. et *al* 2013) comparant les tissus endométriaux de femmes avec et sans endométriose, même si les femmes atteintes d'endométriose présentent des taux de progestérone ovariens circulants normaux, la capacité de l'endomètre à répondre de manière appropriée à cette hormone semble réduite. En cas d'endométriose, les cytokines pro-inflammatoires sont sur-exprimées, phénomène pouvant conduire au développement d'une **résistance à la progestérone** (31).

Certaines protéines apoptotiques sont régulées par la progestérone. Le déficit ou la résistance à la progestérone observés dans l'endométriose conduisent ainsi à une dysrégulation des protéines apoptotiques et donc une perturbation de l'apoptose (31).

De plus, un défaut de régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien a été mis en évidence à cause des taux de progestérone plus faibles (27).

Collectivement, au vu des effets de ces stéroïdes sur les organes génitaux féminins, l'augmentation des estrogènes et la défaillance et/ou résistance de la progestérone induisent une inflammation et une prolifération des lésions endométriosiques (27).

1.5.2.6 Altération du péritoine des patientes endométriosiques

Le péritoine des patientes endométriosiques pourrait être plus réceptif à l'implantation de cellules de l'endomètre. En effet, il exprimerait en surface plus de molécules adhésives qui interviendraient en fixant les cellules endométriales, assurant ainsi leur protection. Le péritoine des patientes endométriosiques fabrique et libère des cytokines de façon accrue, notamment l'**IL-8** sous l'action conjuguée de l'**IL-1** et du **TNF- α** (21).

- **L'IL-8** est une cytokine pro-angiogénique et pro-inflammatoire ; elle améliore l'adhésion du stroma à la fibronectine mais stimule également l'action des MMP favorisant l'invasion. De plus, elle induit l'expression d'un grand nombre de molécules d'adhésion et stimulerait la croissance du tissu endométrial (ectopique ou eutopique). L'expression de l'IL-8 est d'autant plus importante que l'atteinte est sévère (21).
- **L'IL-1** induit la synthèse de prostaglandines (donc *in fine* d'estrogènes) et stimule la prolifération fibroblastique, la déposition de collagène ainsi que la formation de fibrinogène contribuant à la fibrose et à la formation d'adhésions dans l'endométriose (21).

Aparté sur les autres interleukines impliquées dans l'endométriose :

L'IL-10 est sécrétée par les macrophages présents dans la cavité péritonéale. Sa concentration péritonéale serait plus importante chez les patientes endométriosiques. Sa forte concentration serait en partie responsable, avec l'**IL-6** de la perturbation du système immunitaire, notamment des macrophages, chez les patientes atteintes d'endométriose. Elle entraînerait également une baisse des cellules T (21).

La concentration d'**IL-12** est majorée en cas d'endométriose sévère. Elle stimule la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages au niveau de l'endomètre et aurait un rôle sur la prolifération de l'endomètre (21).

L'**IL-13**, ayant un rôle d'inhibition des macrophages, semble diminuée dans le cadre de l'endométriose. Ceci va de pair avec une augmentation du nombre des macrophages, évoquée précédemment (21).

L'**IL-15**, produite par un grand nombre de cellules dans le tissu endométrial, est augmentée dans l'endométriose. Cette cytokine active les cellules NK, induit la prolifération et la migration des lymphocytes, stimule la production des MMP et a un effet angiogénique *via* la majoration de la sécrétion de VEGF par les cellules NK (8).

Enfin, l'**IL-18** serait inducteur de l'IFN- γ , produit par les macrophages, les lymphocytes T et les cellules NK mais aussi par les tissus épithéliaux, les ovaires et l'endomètre. Elle favoriserait la réponse des cellules NK et stimulerait l'angiogenèse. Elle a un effet pro-inflammatoire et induit la production de MMP chez les femmes endométriosiques. Toutefois, une vigilance s'impose car des résultats contradictoires seraient retrouvés dans la littérature à son sujet (27).

Ainsi, le liquide péritonéal des patientes atteintes est riche en cytokines, en facteurs de croissance et en facteurs angiogéniques synthétisés par différents éléments. Lorsque les lésions endométriosiques sont formées, elles sécrètent de plus des molécules pro-inflammatoires, ce qui pérennise les lésions.

1.5.2.7 Particularités liées à l'endométriose ovarienne

Les endométriomes ovariens suscitent quelques particularités quant à leur formation.

Tout d'abord, il peut s'agir d'une invagination progressive du cortex de l'ovaire après accumulation de débris menstruels à la surface de l'ovaire (36).

Aussi, des kystes ovariens peuvent être formés par les cellules des tissus ectopiques situés à la surface des ovaires (36).

Enfin, un processus de métaplasie de l'épithélium cœlomique recouvrant l'ovaire peut expliquer une endométriose ovarienne (36).

1.5.2.8 Synthèse de la physiopathologie de l'endométriose

Quand les débris cellulaires endométriaux refluent dans la cavité péritonéale, les macrophages activés interviennent soit directement, soit en coopérant avec les cellules T, B et NK. Cependant, ces macrophages sont surmenés et se retrouvent à l'origine d'un cercle vicieux : ils libèrent en excès des facteurs de croissance, des molécules angiogéniques et des cytokines paralysant les effecteurs de l'immunité (cellules B, T et NK). Ainsi, le milieu péritonéal d'une patiente endométriosique est incapable de faire disparaître ces fragments d'endométriose pour des raisons multiples :

- **Excès de reflux d'endomètre,**
- **Altération de la réponse immunitaire locale,**
- **Perturbation et dérégulation de l'apoptose, en faveur d'une prolifération excessive et non contrôlée,**
- **Hyperactivation des MMP et inhibition des TIMP,**
- **Modifications hormonales, avec excès d'estrogènes et défaut de progestérone,**
- **Blessure du péritoine, fixant anormalement des fragments d'endomètre**
- **Inflammation chronique,**
- **Et processus d'angiogenèse non contrôlé (21).**

La figure 8 récapitule les hypothèses physiopathologiques de l'endométriose (37):

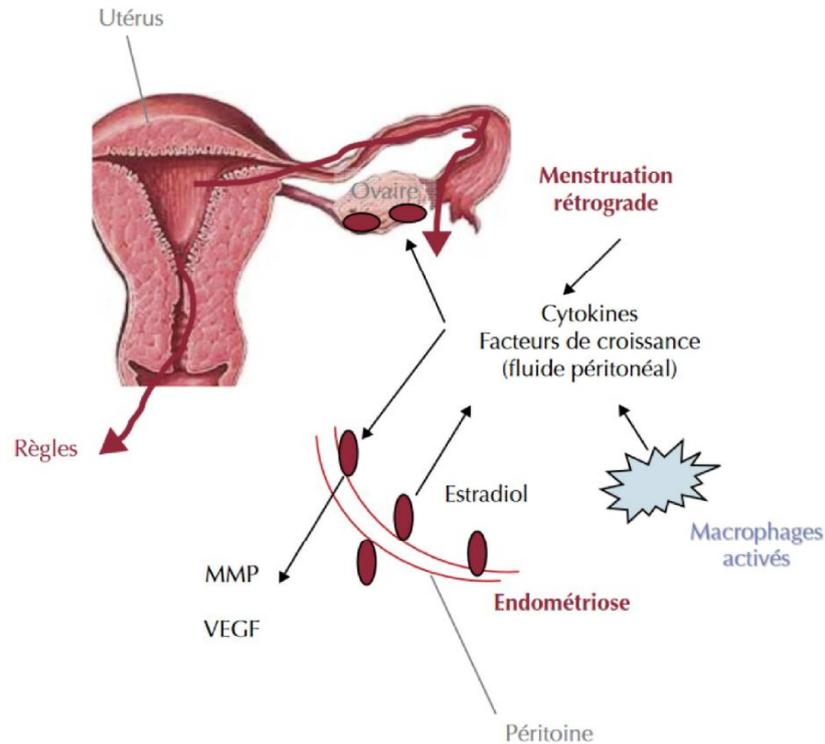


Figure 8 : Schéma récapitulatif des hypothèses physiopathologiques de l'endométriose

D'après LC Kao, LC Giudice. Endometriosis. *Lancet* 2004 ; 364 : 1789-99 (37)

Le tissu endométrial gagne la cavité péritonéale par reflux au moment des règles. Il existe localement des macrophages activés qui contribuent à la richesse du liquide péritonéal en cytokines et facteurs de croissance. Au niveau des implants, il existe une surproduction d'estradiol qui est un promoteur de la pathologie. Enfin, différentes protéases associées à l'angiogenèse (VEGF) et à l'invasion tissulaire (MMP) sont dérégulées à la fois dans l'endomètre eutopique et dans les implants.

Par ailleurs, par sa prolifération dérégulée, son invasion à d'autres organes, son échappement au système immunitaire et la génération de nouveaux vaisseaux sanguins, la présentation clinique de l'endométriose pourrait faire penser au processus cancéreux. Cependant, il est certain que l'endométriose n'est pas un cancer. L'absence d'anomalie génétique et la transformation au fil du temps en tissus fibreux font de l'endométriose une pathologie métastatique bénigne (8).

Même si le risque de développer un cancer de l'ovaire est modérément augmenté chez les femmes atteintes d'endométriose, il faut les rassurer car ces cancers sont rares et il n'y a pas lieu de surveiller spécifiquement ces patientes (8).

En conclusion, la physiopathologie de l'endométriose rassemble une multitude de modifications biochimiques, rendant compte de sa complexité. La femme endométriosique présente des caractéristiques qui la différencient des femmes saines et qui rendent possible le

développement de la pathologie. Une identification précise et une meilleure compréhension de ces différences pourraient permettre de mettre au point des outils de diagnostic et de pronostic ainsi que thérapeutiques (8).

1.5.3 Complications possibles de l'endométriose

La survenue de complications graves est rare. Néanmoins, on peut retrouver :

- Une torsion de l'ovaire, c'est-à-dire une rotation partielle ou totale de l'ovaire sur le cordon qui le relie à l'utérus. Cet évènement représente une urgence ;
- Une occlusion digestive, c'est-à-dire un blocage partiel ou complet de l'organe touché ;
- Une invagination intestinale aiguë, c'est-à-dire la pénétration d'une partie de l'intestin dans l'autre ;
- Une perforation digestive, c'est-à-dire une ouverture libérant du contenu gastrique, intestinal ou colique dans l'espace péritonéal ;
- Une colique néphrétique, c'est-à-dire la survenue d'un obstacle au niveau des voies urinaires empêchant l'écoulement de l'urine ;
- La rupture d'un kyste endométriosique, qui impose une intervention rapide pour épurer la cavité péritonéale et faire l'exérèse du kyste (8).

Ainsi, le développement des lésions endométriosiques peut prendre de graves proportions, dont certaines représentent une urgence. Il conviendrait alors pour les médecins de bien connaître la physiopathologie et la symptomatologie de l'endométriose pour savoir reconnaître et agir en cas de présentation de ces situations.

1.6 Symptomatologie de l'endométriose

La clinique de l'endométriose est très polymorphe.

Cette pathologie peut être **asymptomatique** ou bien responsable de **douleurs très fortes** et d'**infertilité**. Comme évoqué précédemment, l'endométriose peut toucher plusieurs organes en même temps chez une même patiente et ainsi être à l'origine de tableaux cliniques différents (8).

Les symptômes sont variés et peuvent évoquer d'autres pathologies mais le caractère cyclique ou à renforcement cataménial, c'est-à-dire en rapport avec la menstruation, doit attirer l'attention. Ces symptômes peuvent apparaître dès le début de la pathologie, c'est-à-dire dès les premières règles (8,21).

1.6.1 Douleurs

1.6.1.1 Description et physiopathologie des dysménorrhées

La **douleur** qui précède, accompagne ou suit la menstruation, dite « dysménorrhée », est le signe le plus fréquent : elle concerne 75% des cas (21).

Les agents responsables de la dysménorrhée sont majoritairement les **prostaglandines** et, de façon moindre, les leucotriènes et la vasopressine. Elles provoquent une hyper-contraction du myomètre et la vascularisation des artérioles utérines, ayant pour conséquence une hypoxie tissulaire, s'exprimant douloureusement pour la patiente. La synthèse des prostaglandines est notamment favorisée par l'action des estrogènes (38,39).

Les lésions d'endométriose subissent les influences hormonales du cycle ovarien. Au cours de ce cycle, les lésions d'endométriose s'épaississent, puis au moment des menstruations, elles saignent ... comme le fait l'endomètre. Ce sont ces épisodes de saignements qui sont responsables des douleurs. De plus, on retrouve dans l'endométriose, une **hypersécrétion d'estrogènes** et de **prostaglandines**. Ces éléments nous amènent à comprendre que des dysménorrhées soient effectivement retrouvées dans les symptômes de cette pathologie (8).

1.6.1.2 Autres localisations douloureuses

La dyspareunie, c'est-à-dire les rapports sexuels douloureux, apparaît surtout lorsque des lésions sont situées au niveau de la face postérieure de la racine des ligaments utéro-sacrés ou au niveau de la cloison recto-vaginale. A cause de cette manifestation douloureuse, certaines patientes sont dans l'incapacité d'avoir des rapports sexuels (21).

Par ailleurs, la défécation douloureuse ou dyschésie, peut évoquer une localisation rectale, de la cloison recto-vaginale ou du cul-de-sac de Douglas (21).

D'autre part, des douleurs pelviennes chroniques peuvent être retrouvées de façon plus ou moins fréquente. Ces douleurs peuvent être d'intensité variable, lancinantes et irradiant selon les localisations de l'endométriose, vers les plis inguinaux, le coccyx ou la région lombo-sacrée. La femme endométriosique peut même ressentir des lombalgies, des douleurs sciatiques ou des douleurs projetées dans la cuisse (15).

Enfin, l'adénomyose est aussi à l'origine de douleurs, qui surviennent surtout entre les règles et sont le plus souvent irrégulières mais parfois cycliques, basses, profondes avec une irradiation lombaire ou sacrée. Elles sont majorées par la fatigue, la marche prolongée et les voyages en voiture (15).

1.6.1.3 Caractéristiques de ces douleurs

Ces douleurs n'ont cependant pas de caractère réellement spécifique :

- Leur siège peut être abdominal, pelvien ou lombaire ;
- Les irradiations sont très variables, surtout si les lésions sont anciennes ;
- Les douleurs peuvent être permanentes ou épisodiques ;
- Les douleurs peuvent être rythmées par le cycle, avec des recrudescences péri-ovulatoires et prémenstruelles ou être sans rapport avec le cycle menstruel (15).

L'intensité de la douleur est liée à l'importance de la **réaction inflammatoire**, la **localisation**, l'altération de l'**innervation** et non pas à la taille des lésions. Ainsi, les lésions jeunes entraînent davantage de réaction inflammatoire et donc de douleurs alors qu'elles sont peu volumineuses et peu visibles. Les lésions infiltrant les organes en profondeur, notamment sur les côtés, vont plus fréquemment lésionner les fibres nerveuses et engendrer des douleurs chroniques. Le ressenti de la patiente est donc indépendant de la taille des lésions et la manifestation des symptômes douloureux est variable d'une femme à l'autre (8,21).

Dans le documentaire témoignage de Laëtitia Milot, actrice atteinte d'endométriose, « *Devenir maman...Notre combat contre l'endométriose* », diffusé en mai 2018, elle parle de ses symptômes et cite notamment les douleurs avant, pendant et après les règles, comme des « grands coups de couteaux dans le ventre », le fait de « se plier en quatre », de crier de douleur, de rester couchée à la maison et de ne plus pouvoir aller au travail... Par ailleurs, Yasmine Candau, présidente de l'association EndoFrance, décrit dans ce même documentaire qu'« avoir une crise d'endométriose, c'est beaucoup plus douloureux qu'un accouchement ». De plus, cette symptomatologie très douloureuse est largement évoquée lors de témoignages de patientes (40).

1.6.1.4 Evaluation des douleurs

Pour évaluer l'intensité de la douleur ou l'efficacité antalgique du traitement, il est recommandé d'utiliser une échelle pour mesurer l'intensité de la douleur (9).

L'Echelle Visuelle Analogique (**EVA**) est une échelle d'auto-évaluation, sensible, reproductible, fiable et validée aussi bien dans les situations de douleur aiguë que de douleurs chroniques. Elle se présente sous la forme d'une règlette en plastique à deux faces, l'une destinée au patient, et l'autre au médecin (figure 9). L'intérêt de l'EVA est de ne pas confronter le patient aux chiffres mais de permettre au médecin de quantifier la douleur du patient : de 0 (pas de douleur) à 10 (douleur maximale imaginable) (41).

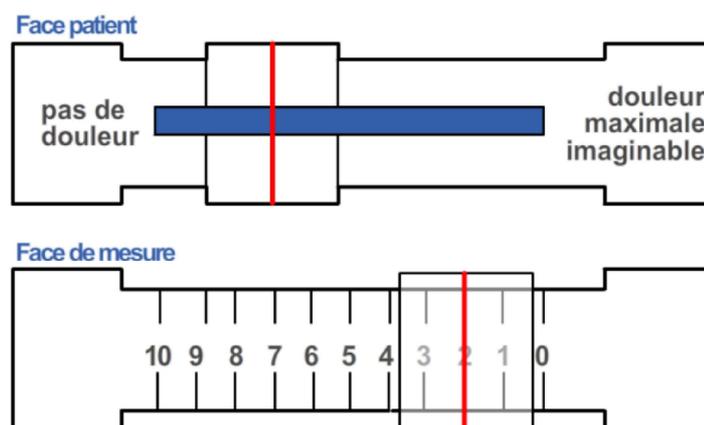


Figure 9 : Echelle Visuelle Analogique EVA (41)

Dans le cadre de l'endométriose, la douleur évaluée par l'EVA est généralement supérieure ou égale à 7 (8).

1.6.2 Hémorragies

Des hémorragies sont un autre symptôme de l'endométriose. Elles se présentent sous la forme de ménorragies, de métrorragies prémenstruelles ou de saignements provoqués par les rapports sexuels en cas de localisation cervicale (21).

Elles peuvent également faire penser à une adénomyose, plus souvent génératrice de saignements prolongés, parfois très abondants avec caillots (15).

Néanmoins, toutes les règles douloureuses et abondantes ne sont pas forcément un signe d'endométriose (15).

1.6.3 Infertilité ou hypofertilité

L'endométriose est aujourd'hui **la première cause d'infertilité féminine en France** et 25% des femmes atteintes d'endométriose sont infertiles (42).

Quatre mécanismes isolés ou associés sont à l'origine de cette infertilité ou hypofertilité :

- L'inflammation,
- L'obstruction et les adhérences,
- L'ovulation,
- Et l'altération de la réserve ovarienne (8).

1.6.3.1 Inflammation

Les lésions d'endométriose sont notamment responsables d'une inflammation. L'existence d'un tel état pathologique au niveau de l'appareil génital féminin peut compromettre une fécondation. Néanmoins, l'intensité de l'inflammation fluctuant dans le temps, ce caractère n'est pas sans équivoque et une fécondation reste parfois possible (8).

1.6.3.2 Obstruction et adhérences

Les trompes de Fallope peuvent progressivement s'obstruer, soit par l'action de lésions endométriosiques internes à ces organes, soit par compression externe liée à des lésions croissantes environnantes. Par ailleurs, il est possible que des adhérences s'installent entre

l'ovaire et l'extrémité de la trompe. Ces évènements condamnant le passage entre l'ovaire et l'utérus nuisent à la rencontre entre un ovule et un spermatozoïde (8).

1.6.3.3 Ovulation

En cas d'endométrïomes, la folliculogénèse et l'ovulation peuvent être perturbées. En effet, ces lésions peuvent être responsables d'anovulations ou des dysovulations ou bien de non rupture du follicule au moment de l'ovulation (8).

Ensuite, différentes perturbations hormonales peuvent être associées à cette anomalie de l'ovulation dont un retard de sécrétion de progestérone et un taux anormalement élevé d'estradiol après le pic de LH. On remarque que cet excès d'estrogènes et ce défaut de progestérone sont retrouvés dans la physiopathologie de l'endométrïose (8).

1.6.3.4 Altération de la réserve ovarienne

Un endométrïome se développe lors de chaque cycle menstruel et ronge le tissu ovarien, endroit où se situe la réserve d'ovules d'une femme et diminuant par conséquent son stock de gamètes.

Ainsi, les mécanismes d'infertilité en cause sont nombreux et toutes les étapes de la reproduction peuvent être affectées : troubles de l'ovulation, diminution de la réserve folliculaire, anomalies de la fécondation, troubles de la captation ovocytaire, troubles du transport des gamètes, troubles de l'implantation ou troubles de la contractilité utérine en cas d'adénomyose associée. Il existe aussi des facteurs anatomiques qui contribuent à l'infertilité des patientes endométrïosiques telles des adhérences péri-tubo-ovariennes ou des altérations tubaires. Aussi, la fréquence souvent plus limitée des rapports sexuels, du fait d'une dyspareunie invalidante, contribue à une moindre exposition aux chances de grossesse (8).

Une femme qui cumule ces mécanismes aura besoin d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP). Néanmoins, cette prise en charge dépend de l'âge de la patiente (supérieur à 35 ans), de la durée de l'infertilité, de l'importance des douleurs, du stade de l'endométrïose, de la qualité du sperme, etc (8).

Des recommandations pour la prise en charge en AMP dans le cadre de l'endométrïose sont émises par différentes instances telles l'ESHRE (*European Society of Human Reproduction and Embryology*), le CNGOF (*Collège National des Gynécologues et*

Obstétriciens Français) et l'ASRM (*American Society for Reproductive Medicine* ou Société Américaine de Médecine de la Reproduction) mais ne seront pas développées ici (8).

Néanmoins, il reste important de nuancer : toutes les femmes ne sont pas concernées par l'association de tous ces mécanismes, représentant les formes les plus graves. L'infertilité n'est pas une caractéristique obligatoire de l'endométriose. Même si la durée et les tentatives sont importantes, elles n'auront pour la plupart jamais besoin de technique d'AMP pour obtenir une grossesse (8).

Cependant, une grossesse sous endométriose relève d'une surveillance accrue notamment en raison du risque de grossesse extra-utérine et d'accouchement prématuré (8).

1.6.4 Atteintes urinaires

Les atteintes urinaires résultent le plus souvent d'une lésion située dans le cul-de-sac vésico-utérin. Cette endométriose peut être à l'origine d'hématurie ou de troubles fonctionnels urinaires, comme des difficultés à la miction ou des mictions fréquentes pendant la période cataméniale. Ces atteintes peuvent aussi rester asymptomatiques pendant de nombreuses années et comprimer progressivement l'uretère en aboutissant à des destructions du parenchyme rénal. Des cystites peuvent également se manifester, correspondant à une compression des nerfs de la vessie sur leur trajet, le plus souvent en arrière de l'utérus (21).

1.6.5 Atteintes digestives

Dans 55% des cas, l'atteinte digestive se situe près du rectum, au niveau du colon sigmoïde. Les symptômes observés sont une alternance entre diarrhées et constipation, des nausées, des vomissements, des rectorragies cycliques et des douleurs abdominales accentués lors des menstruations (21).

1.6.6 Autres localisations

De façon beaucoup plus rare, une endométriose extra-pelvienne peut se développer comme :

- Une endométriose pulmonaire avec émission de sang lors de la toux et/ou pneumothorax ;
- Une endométriose cérébrale avec convulsions ;

- Et une endométriose diaphragmatique et hépatique avec douleurs sous costales droites (21).

Tous ces signes sont évocateurs d'endométriose lorsqu'ils surviennent pendant les règles (21).

1.6.7 Altération de la qualité de vie et impact psychologique

L'endométriose et son caractère chronique viennent toucher l'intimité de la femme et modifier le rapport à son corps, qui devient source de douleurs, parfois insupportables et de saignements. La femme a le sentiment de perdre le contrôle de son corps : digérer, uriner, déféquer deviennent douloureux et difficilement maîtrisables (8,15,21).

En plus d'impacter la vie personnelle, cette pathologie heurte aussi la patiente dans sa vie sociale et professionnelle. Réellement, les relations sociales deviennent réduites, le travail est aménagé et on y note un absentéisme important en raison des douleurs et des consultations médicales qui se multiplient (8,15,21).

L'endométriose devient invalidante et empêche de réaliser des activités professionnelles ou quotidiennes d'une vie dite « normale » (8).

Par ailleurs, un sentiment d'incompréhension de l'entourage et des médecins qui banalisent les symptômes peuvent mener la patiente à un isolement. En plus d'une fatigue physique ou psychique, l'humeur se détériore. Le risque de troubles anxio-dépressifs est multiplié par deux chez la femme endométriosique (8,15,21).

Enfin, une incapacité à se projeter dans le futur du fait d'une incertitude de fertilité et une culpabilité interviennent aussi, pouvant perturber la relation de couple... La douleur, physique et morale nécessite alors une prise en charge globale (8,15,21).

Deux questionnaires de qualité de vie spécifiques, dédiés aux patientes endométriosiques sont disponibles et validés : l'*Endometriosis Health Profile-30* ou Profil de Santé de l'Endométriose à 30 questions (EHP-30) (Cf. annexe 1) et sa version courte *Endometriosis Health Profile-5* ou Profil de Santé de l'Endométriose à 5 questions (EHP-5) (Cf. annexe 2). Un questionnaire de qualité de vie généraliste, le questionnaire SF-36 (*Short-Form 36 Questionnaire* ou Questionnaire abrégé à 36 questions) (Cf. annexe 3), est également validé dans l'endométriose (9).

Ces questionnaires évoquent la douleur, les activités quotidiennes et professionnelles, le sommeil, l'appétit, l'image et l'estime de soi, l'humeur, les inquiétudes, les relations sociales, les traitements, etc. L'accompagnement psychologique de ces patientes est un élément à ne pas négliger (9).

Pour conclure, même si la symptomatologie de l'endométriose est polymorphe et propre à chaque patiente, une prédominance de douleurs et d'infertilité se remarque. Néanmoins, la présence de ces symptômes évocateurs ne suffit pas pour affirmer le diagnostic ni pour préciser l'extension de la pathologie. Les données cliniques conservent effectivement une place fondamentale dans l'approche de l'endométriose (21).

L'endométriose est une pathologie complexe, dont la localisation, la dynamique, l'intensité et la chronologie sont propres à chaque patiente : « Il n'existe pas une mais DES endométrioses » a coutume de dire l'association EndoFrance (43).

1.7 Facteurs de risque

Il n'existe aucun moyen de prévenir la survenue de l'endométriose. Cependant, certaines femmes semblent davantage à risque de développer cette pathologie. Nous allons maintenant chercher à savoir quels sont ces facteurs de risque d'endométriose.

1.7.1 Facteurs de risque sociodémographiques

1.7.1.1 Age

La fréquence de l'endométriose est naturellement corrélée avec l'âge correspondant à la période d'activité génitale c'est-à-dire entre la puberté et la ménopause. Cependant, il n'a pas été trouvé de corrélation entre la sévérité des lésions et l'âge de la femme (21).

Actuellement, on assiste au réveil d'endométrioses en période post-ménopausique. Ceci serait lié aux traitements hormonaux de substitution, sous lesquels on peut voir réapparaître des saignements et des fibromes qui peuvent grossir (44).

1.7.1.2 Origine

On observe des différences de fréquence de l'endométriose selon que l'on soit issue d'une population caucasienne, afro-américaine ou asiatique (15).

Effectivement l'épidémiologiste Cramer a montré que les personnes de peau noire et les asiatiques seraient moins touchées par cette pathologie que les populations caucasiennes. Cependant, il est difficile de retenir un schéma aussi simpliste car toutes les études souffrent de facteurs de confusion notamment d'une différence d'accessibilité aux soins (15).

1.7.1.3 Corpulence

Les données concernant la taille et le poids semblent en faveur d'un risque accru chez les femmes grandes et maigres. Néanmoins, l'Indice de Masse Corporelle (IMC) ne serait pas significatif. En revanche, le rapport entre le tour de taille et la circonférence des hanches montre une différence significative. Il serait alors admis que les femmes grandes et minces soient plus exposées au risque d'endométriose que celles qui ont un profil androgénique (21).

1.7.2 Facteurs de risque gynécologiques

L'endométriose pelvienne est très fréquente chez des femmes jeunes présentant des anomalies congénitales obstructives du tractus génital. Le fait d'avoir un utérus unicorne, c'est-à-dire une malformation caractérisée par l'absence d'une corne utérine, est notamment associé à une fréquence importante d'endométriose (55%) (21).

Des études cas-témoins, menées par Treloar et *al.* en 2008 et Missmer et *al.* en 2010., ont montré l'association entre l'endométriose et différentes caractéristiques de la menstruation. Sont rapportés dans le tableau 1 les Odds Ratio (OR) et les intervalles de confiance à 95% de ces études, correspondants à différentes caractéristiques gynécologiques (21,45,46) :

Caractéristiques	Odds Ratio OR	Intervalle de confiance à 95%
Apparition tardive des premières menstruations (> 14 ans)	0,3	[0,1 – 0,6] *
Cycles menstruels inférieurs à 27 jours	2,1	[1,5 – 2,9] *
Durée allongée des menstruations	2,4	[1,4 – 4,0] *
Dysménorrhée	2,6	[1,1 – 6,2] *
Flux menstruel abondant	1,4	[0,9 – 2,0]

Tableau 1 : Association entre endométriose et caractéristiques de la menstruation d'après des études cas-témoins (21,45,46)

* : l'intervalle de confiance ne comprend pas la valeur « 1 », le résultat est significatif

- L'apparition tardive des premières menstruations (> 14 ans) diminue le risque d'endométriose, de manière significative ;
- Des cycles menstruels courts, c'est-à-dire inférieurs à 27 jours, augmentent de manière significative le risque d'endométriose ;
- Une durée allongée des menstruations augmente de manière significative le risque d'endométriose ;
- La dysménorrhée est associée à une augmentation significative du risque d'endométriose ultérieure ;
- Un flux menstruel abondant augmente de manière non significative le risque d'endométriose (21,45,46).

Par ailleurs, le risque d'endométriose s'accroît avec l'accumulation des années sans grossesse (21).

Ainsi, le risque d'endométriose semble lié à une exposition accrue à la menstruation.

1.7.3 Facteurs de risque comportementaux

1.7.3.1 Hygiène génitale

Malgré les croyances et les tendances actuelles, il n'a été prouvé aucune association entre l'endométriose et l'utilisation d'un type de protection sanitaire particulier (serviettes hygiéniques, tampons ou les deux), ni toute association avec l'utilisation de tampons la nuit (45).

Par ailleurs, les rapports sexuels pendant les règles ne sont pas non plus associés à l'endométriose. Aucune preuve d'augmentation du risque n'a été apportée au postulat suivant lequel les rapports sexuels forceraient le tissu endométrial à pénétrer la cavité péritonéale (21,45).

1.7.3.2 Facteurs favorisant l'hypo-estrogénie

Comme évoqué dans la physiopathologie de l'endométriose, une hyper-estrogénie est retrouvée dans le développement de cette pathologie. Ainsi, on pourrait croire que des facteurs favorisant l'hypo-estrogénie, comme l'exercice physique ou le tabagisme, protègent contre l'endométriose. Cependant, cette relation de cause à effet n'est pas si simple et ne s'applique pas nécessairement (47).

L'exercice physique intensif (au moins 7 heures par semaine) diminue le risque relatif d'endométriose d'un facteur cinq. Cependant, on comprend bien que les femmes porteuses d'endométriose pourraient être tentées de pratiquer moins d'exercice physique en raison des phénomènes douloureux pelviens (21).

A contrario, en ce qui concerne le tabagisme et son hypothétique effet protecteur, une méta-analyse a été réalisée, recensant toutes les études pertinentes jusqu'en septembre 2014. Cette méta-analyse ne fournit aucune preuve d'association entre le tabagisme et le risque d'endométriose (45,48).

1.7.3.3 Alcool

Au sujet de l'alcool, une méta-analyse a été menée recensant toutes les études pertinentes jusqu'en mai 2012. Ce travail fournit la preuve d'un lien entre la consommation d'alcool et le risque d'endométriose. En effet, une surconsommation d'alcool engendrerait une augmentation de l'activité des aromatasés, responsables d'une hyper-estrogénie, phénomène que l'on sait impliqué dans la physiopathologie de l'endométriose (47).

1.7.4 Facteurs de risque génétiques

L'étude de familles de femmes souffrant d'endométriose a montré qu'un antécédent d'endométriose sévère chez une parente du premier degré multiplie par six le risque de développer la pathologie, par rapport à la population générale. Il faut cependant être vigilant car ce lien pourrait ne pas être génétique mais découler d'une même exposition environnementale dans une même famille ... (8)

L'étude des jumelles donne l'argument le plus solide. Quel que soit le type de gémellité (homozygote ou hétérozygote), elles ont grandi dans le même utérus et ont ensuite partagé le même environnement pendant l'enfance. En observant la concordance de l'endométriose, dans chacun des types de jumelles, on a pu estimer que la part génétique (héritabilité) dans la survenue de l'endométriose est de 51% (8).

Si la part génétique de l'endométriose n'est pas négligeable, elle n'est pas de 100%, ce qui suggère une hérédité **multifactorielle**, avec plusieurs variants génétiques, associés à d'autres causes environnementales (8).

Aujourd'hui, des études sont en cours pour rechercher des gènes candidats mais nous ne sommes pas encore en mesure de prédire la survenue de l'endométriose par un test génétique. Il n'existe ainsi aucune donnée permettant de donner des conseils en prévention primaire (9).

1.7.5 Facteurs de risque environnementaux

Entre 2007 et 2009, les chercheurs de l'université médicale de l'Utah (Etats-Unis) ont mis en place une large étude épidémiologique visant à évaluer la relation entre le mode de vie et la santé de la reproduction chez les femmes : « *ENDO Study : Endometriosis, Natural History and Diagnosis* ». L'accent a été mis sur la relation entre les produits chimiques capables de

modifier le fonctionnement du système hormonal, dits « perturbateurs endocriniens » et le risque de développer une endométriose. Les résultats de cette étude ont été dévoilés en 2012 :

- L'exposition intense aux composés perfluorés augmenterait le risque d'endométriose de plus de 99% et serait corrélée à la sévérité de la pathologie. Les composés perfluorés sont très utilisés dans l'industrie, pour les surfaces anti-adhésives donc notamment dans tous les ustensiles de cuisine comme les poêles mais aussi les vêtements imperméables, les produits nettoyants ou les emballages alimentaires de plats préparés ;
- L'exposition au lindane, un insecticide, augmenterait le risque d'endométriose de 27% ;
- L'exposition aux pesticides augmenterait le risque d'endométriose de 30 à 70% ;
- Et l'exposition aux phtalates, dont le bisphénol A, accroîtrait le risque d'endométriose. Le bisphénol A est un perturbateur endocrinien estrogéno-mimétique qui se lie aux récepteurs des estrogènes et qui serait responsable d'une augmentation de 50% du risque d'apparition d'une endométriose. Les phtalates sont utilisés pour la fabrication de plastiques dans le but de les rendre plus souples ; on en retrouve dans tous les plastiques de type PVC (49).

Par ailleurs, une autre étude rapporte qu'il existerait une relation potentielle entre l'exposition aux organochlorés et la prévalence accrue de l'endométriose dans les pays développés, et la dioxine serait incriminée dans cette augmentation. Les dioxines sont des composés issus des processus industriels ou produits lors de phénomènes naturels comme les éruptions volcaniques ou les incendies de forêts. Les études menées sur les animaux montrent que la dioxine peut augmenter l'incidence et la sévérité de l'endométriose chez le singe. Elle peut aussi, dans les modèles d'induction chirurgicale, promouvoir la croissance et la survie du tissu endométrial implanté chez les rongeurs. Une interaction avec le récepteur des estrogènes et une suppression de l'expression des récepteurs à la progestérone seraient impliquées (8,50).

En outre, certains polychlorobiphényles (PCB), produits chimiques organochlorés utilisés en Europe dans les transformateurs dans les années 1950, ont des effets *dioxin-like*. Ils seraient imputés dans cette même toxicité et responsabilité envers l'endométriose (8,50).

Enfin, des préoccupations ont été exprimées concernant le fait que les tampons hygiéniques contiennent des dioxines. Cependant, il a été montré que ces tampons renferment des quantités négligeables de contaminants environnementaux de type dioxines. Les preuves d'un lien de causalité entre l'exposition (50). Les preuves d'un lien de causalité entre

l'exposition aux dioxines *via* les tampons hygiéniques et le risque d'endométriose sont incohérentes à ce jour (50).

L'étude des phénomènes de l'environnement est difficile car il est impossible de compartimenter et quantifier les expositions respectives. Probablement, les femmes dans leur environnement personnel et professionnel, sont exposées à plusieurs phénomènes associés, dont le stress qui est actuellement étudié comme potentiel facteur de risque. Ces expositions multiples induisent la notion d'**épigénétique**, c'est-à-dire la modification de facteurs génétiques sous l'influence de facteurs environnementaux (8).

Pour conclure, l'endométriose est une pathologie multifactorielle, résultant de l'action combinée de facteurs sociodémographiques, gynécologiques, comportementaux, génétiques et environnementaux. En l'absence de symptômes, il n'est pas recommandé de proposer un dépistage systématique dans des populations à risque augmenté. De même, il n'existe pas de données permettant de motiver ou organiser un dépistage de l'endométriose en population générale. Néanmoins, ces facteurs de risque sont à prendre en compte lors de la recherche diagnostique (9).

1.8 Démarche diagnostique

1.8.1 Délai diagnostique

Le délai du diagnostic de l'endométriose est long. Effectivement, il faut compter aujourd'hui entre 6 et 10 ans pour poser un diagnostic de cette pathologie avec certitude (8).

Deux éléments seraient d'abord impliqués dans le délai du diagnostic :

- **Le « délai patiente »** : c'est la période entre l'apparition des premiers symptômes et les consultations. Il est dans les mœurs qu'il est « normal » d'avoir mal pendant ses règles et ce sujet reste encore tabou actuellement. Cette idée reçue retarde de prime abord les femmes à aller consulter et parler de ces douleurs au médecin. Ce qui est absurde puisque toutes les femmes ne ressentent pas de douleurs au moment de leurs menstruations ... (8) ;
- **Le « délai médical »** : c'est le temps entre les premières consultations et le diagnostic. En cause, seraient imputées : la difficulté de poser un diagnostic du fait de la symptomatologie non spécifique et variable, la méconnaissance de certains aspects de la pathologie par les médecins mais aussi la non-réception des médecins aux plaintes de leurs patientes quant à leurs douleurs de règles ... (8).

Cette pathologie serait parfois découverte par hasard dans un contexte d'urgence ou d'infertilité. Réduire ce délai est un objectif majeur, dont le but est d'améliorer la qualité de vie des femmes, de diminuer les symptômes, de les prendre en charge et de lutter contre l'évolution des lésions (8).

Ainsi, les enjeux de ce diagnostic étant importants, il est essentiel qu'il soit bien mené. En conséquence, la Haute Autorité de Santé (HAS) et le CNGOF ont publié en décembre 2017, des recommandations relatives à la prise en charge de l'endométriose (9,51).

1.8.2 Interrogatoire

La démarche diagnostique commence par un interrogatoire détaillé, très précis, attentif et construit, en reprenant l'histoire douloureuse de la patiente et en recherchant des signes évocateurs de la pathologie ou d'atteintes de différents organes (signes urinaires ou digestifs notamment), qui orientent vers les différentes localisations possibles de l'endométriose (8).

En effet, doivent être recherchés :

- Une dysménorrhée et le traitement antalgique utilisé,
- Une dyspareunie,
- Une rectorragie pendant les menstruations,
- Des troubles du transit tels une diarrhée ou une constipation,
- Une hématurie pendant les menstruations,
- La contraception utilisée,
- Et le désir de grossesse (8).

Il est aussi important de savoir si les symptômes amènent la patiente à un absentéisme scolaire ou au travail pendant les règles : une telle information fait penser à l'endométriose (8).

Les quatre éléments primordiaux de cet interrogatoire sont : les **symptômes**, leurs **caractéristiques**, leur **chronologie** et leurs **localisations** (21).

Par ailleurs, questionner la patiente au sujet de ses différents facteurs de risque personnels d'endométriose (Cf. 1.7) semble essentiel pour recenser des informations exhaustives. Ce travail d'écoute active est très important et doit être conduit avec une certaine méthodologie (21).

1.8.3 Examen clinique gynécologique

En présence de symptômes évocateurs d'endométriose recensés lors de l'interrogatoire, un examen gynécologique orienté est recommandé. Il permet de cartographier les douleurs, de repérer les troubles de la sensibilité du périnée ou du vagin, et des zones de rétraction notamment au fond du vagin. Sont associés à l'existence d'une endométriose :

- La visualisation de (petits) kystes bleutés ou rougeâtres sur le col ou dans le cul-de-sac vaginal postérieur, à l'œil nu au spéculum ;
- La palpation d'annexes fixées et/ou de lésions au niveau des ligaments utéro-sacrés, du cul-de-sac de Douglas, ou du torus uterinum au toucher vaginal ;
- Une douleur provoquée par un toucher vaginal dans le cul-de-sac de Douglas, au niveau du torus uterinum ou à la mise en tension des ligaments utéro-sacrés ;
- Un utérus rétroversé ;
- Ou la perception d'un nodule de la paroi recto-vaginale au toucher rectal (9,52).

L'examen clinique gagne à être pratiqué à nouveau en période menstruelle (9).

Des examens radiologiques pour étayer le diagnostic et localiser précisément les lésions existent et interviennent après l'examen clinique gynécologique (8).

Ils doivent être effectués par des radiologues ayant une bonne connaissance et expérience de l'endométriose (52).

1.8.4 Examens radiologiques de première intention

Les examens de première intention recherchent une endométriose ovarienne. **L'échographie pelvienne par voie endovaginale** est une technique performante, utilisant les ultrasons, pour visualiser les organes internes. Cet examen est surtout utile pour déceler la présence de kystes ovariens ; les autres lésions peuvent passer inaperçues (43).

La figure 10 présente une image d'échographie sur laquelle on peut voir une lésion d'endométriose ovarienne (51):



Figure 10 : Endométriose visible à l'échographie pointé par la flèche (51)

En cas de masse ovarienne indéterminée (non typique d'endométriose) en échographie, une IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) pelvienne et/ou une nouvelle échographie par un expert sont recommandées (9).

S'appuyant sur les recommandations des autorités, les premiers examens à réaliser pour la recherche d'une endométriose sont donc :

- **L'examen clinique**
- **Et l'échographie pelvienne (9).**

Chez les patientes atteintes d'un endométriose, la fréquence des lésions d'endométriose profonde associées est élevée. Dans cette situation, il est recommandé de rechercher une endométriose profonde, en mettant en place les examens radiologiques de deuxième intention (19).

1.8.5 Examens radiologiques de deuxième intention

Les examens de deuxième intention, selon les recommandations de la HAS et du CNGOF, servent à identifier une endométriose profonde. Ils sont préconisés pour évaluer l'extension de l'endométriose, prévoir la prise en charge ou voir s'il existe une discordance entre les symptômes et les examens de première intention. Ces examens regroupent l'**examen pelvien orienté**, l'**échographie** et l'**IRM pelvienne**. Ces deux derniers apportent des informations différentes et complémentaires (9).

L'**IRM pelvienne** est un examen fondé sur les propriétés magnétiques de l'atome d'hydrogène qui est de plus en plus prescrit pour la recherche d'endométriose. Il observe de façon précise les organes internes. Cet examen permet de détecter des kystes, des nodules, c'est-à-dire des lésions d'endométriose implantées profondément dans les tissus, dont la taille est supérieure à un centimètre et de l'adénomyose. Cependant, on ne pourra y voir toutes les adhérences. Il est plus sensible que l'échographie endovaginale pour le diagnostic des localisations digestives extra-pelviennes comme l'atteinte des ligaments utéro-sacrés, du cul-de-sac de Douglas, du torus uterinum, du vagin et de la cloison recto-vaginale (9).

L'IRM a aussi un intérêt dans l'endométriose ovarienne. En effet, cet examen apprécie la persistance et la quantité du parenchyme ovarien sain en périphérie de l'endométriose, il diagnostique des implants ovariens de petite taille échappant à l'échographie endovaginale et il établit un bilan complet des autres localisations de l'endométriose. En somme, il a, pour le diagnostic d'endométriose, une sensibilité de 90% et une spécificité de 98% (51).

La figure 11 montre une image d'IRM, dont la flèche cible le même endométriose que celui représenté à l'échographie sur la figure 10 (51) :



Figure 11 : Endométriose visible à l'IRM pointé par la flèche (51)
Il s'agit ici du même endométriose que la figure 10

L'échographie endorectale est plus sensible que l'IRM pelvienne pour le diagnostic de l'endométriose du rectum et de la charnière recto-sigmoïdienne (9).

Certains examens complémentaires de troisième intention peuvent être demandés par le spécialiste dans des situations spécifiques, comme pour explorer une endométriose urinaire (9).

Par ailleurs, pour explorer une infertilité, une **hystérographie** permet de rechercher les malformations utérines, les déformations de la cavité utérine par des adhérences ou la perméabilité des trompes (9).

Le compte-rendu des examens (IRM ou échographie) doit décrire la **taille** des lésions, l'étendue des **adhérences**, les **localisations** anatomiques de l'endométriose ainsi que le caractère de **densité** (8).

Par ailleurs, l'endométriose est une pathologie qui évolue très lentement et pour laquelle il faut de nombreuses années pour que les lésions initiales microscopiques deviennent clairement visibles sur les examens d'imagerie. Ceci intervient dans le délai diagnostique et explique la nécessité de radiologues spécialisés dans le domaine (8).

Le radiologue est donc un acteur essentiel : il confirme ou infirme le diagnostic du médecin, il cartographie les lésions de la façon la plus exhaustive possible et il initie ensuite la prise en charge. Selon le radiologue responsable du centre de l'endométriose du groupe hospitalier Paris Saint Joseph, Erick Petit, une prise en charge individualisée est indispensable. Il pense aussi qu'il y a un besoin aigu de formation pratique des médecins, non pas pour en faire des experts, mais pour limiter le retard du diagnostic (53).

1.8.6 La coelioscopie, un examen chirurgical pour le diagnostic de l'endométriose

Aujourd'hui, seules les lésions d'endométriose péritonéale superficielle ne sont pas accessibles au diagnostic radiologique. La coelioscopie diagnostique peut de ce fait être indiquée en cas de suspicion clinique d'endométriose, alors que les examens précédents n'en ont pas fait la preuve (9).

La coelioscopie est une technique chirurgicale. Elle consiste en l'introduction d'une petite caméra *via* le nombril et de différents instruments *via* des incisions (43).

Cette technique apparaît comme l'examen de référence pour la pose d'un diagnostic complet, notamment histologique. Elle permet effectivement de visualiser directement les

lésions et de prélever des biopsies qui seront examinées en anatomopathologie, dans le but de confirmer le diagnostic et de réaliser des interventions chirurgicales complexes (9).

Cependant, les dernières recommandations pour la pratique clinique de l'endométriose ne sont pas en faveur de la coelioscopie à visée diagnostique. Elle ne doit être envisagée que si un geste chirurgical justifié y est associé ou s'insère dans une stratégie de prise en charge des douleurs ou de l'infertilité (43).

Les figures 12 à 15 montrent différentes images d'endométriose obtenues lors d'une coelioscopie (endométriome, lésion active du ligament utéro-sacré, lésion superficielle, adhérence sigmoïdienne) (23) :

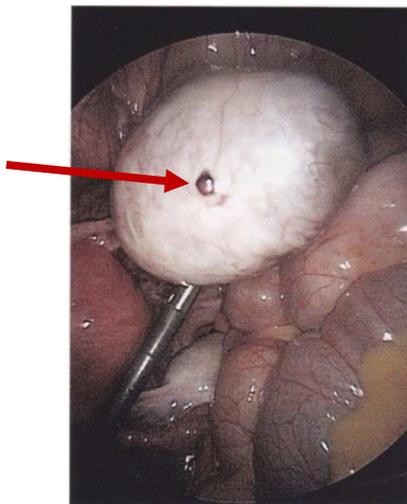


Figure 12 : Lésion superficielle de l'ovaire, visible à la coelioscopie, pointée par la flèche. L'ovaire est porteur d'un endométriome (23)



Figure 13 : Lésion active du ligament utéro-sacré gauche, visible à la coelioscopie, pointée par la flèche (23)

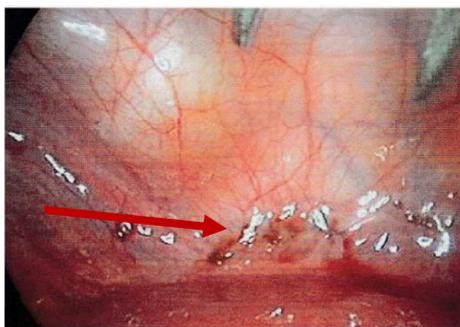


Figure 14 : Lésion superficielle active d'endométriose typique du cul-de-sac vésico-utérin (aspect beuté), visible à la coelioscopie, pointée par la flèche (23)

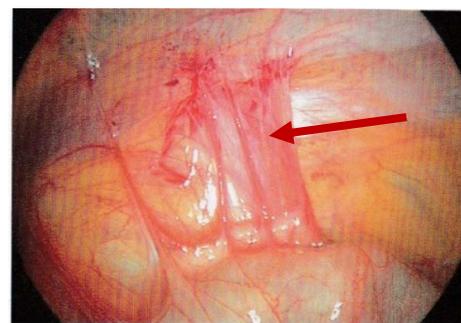


Figure 15 : Adhérence endométriosique touchant le sigmoïde, visible à la coelioscopie, pointée par la flèche (23)

Par ailleurs, les cicatrices de coelioscopie peuvent être le siège d'un développement de nodules d'endométriose, augmentant de volume et devenant douloureux pendant les menstruations (21).

Ces différents examens étudiant les lésions portent un intérêt pour tenter de classer la pathologie suivant des critères et d'y adjoindre des options thérapeutiques ou pronostiques.

1.8.7 Classifications

Pour l'endométriose, il a été difficile de soumettre des classifications pertinentes tant l'anatomopathologie est hétérogène et ne révèle pas toujours la sémiologie présente.

L'AFS (*American Fertility Society* ou société américaine de fertilité) fut la première à proposer un système quantitatif de classification de l'endométriose en 1979. Son objectif était de définir la sévérité de la pathologie en se basant sur la localisation des lésions et leur étendue (54).

En 1985, ce système de score AFS fut révisé (on parle depuis de score AFS révisé ou rAFS) en intégrant quelques données supplémentaires telles que le nombre de lésions ovariennes, la distinction entre lésions ovariennes superficielles et profondes, la reconnaissance des cas d'endométrioses minimales ou encore la création de la catégorie des endométrioses tubaires. En 1996, l'AFS devient ASRM mais on parle encore de score rAFS aujourd'hui (54).

Le score se calcule sur la base d'une évaluation combinée des atteintes suivantes : lésions péritonéales, lésions ovariennes, adhérences annexielles sur les ovaires et les trompes ainsi que l'oblitération du cul-de-sac de Douglas. Le résultat détermine le stade : de I (endométriose minimale) à IV (endométriose sévère) (*Cf.* annexe 4) (54).

Bien que ce système soit le plus utilisé aujourd'hui, il lui a été souligné des limites, comme une échelle de scoring trop large, des erreurs possibles d'observations en fonction du chirurgien ou des fluctuations du score en fonction de l'évolution hormonale du cycle menstruel. De plus, la plupart des spécialistes reconnaissent qu'elle ne permet ni de prédire le pronostic clinique, ni d'indiquer la meilleure stratégie pour le traitement de douleur ou de l'infertilité (54).

En conséquence, de nouveaux systèmes de classification continuent d'être proposés et évalués. Parmi eux, la classification française FOATI (Foyers, Ovaires, Adhérences, Trompes, Inflammation) qui prend en compte le caractère inflammatoire de la pathologie (*Cf.* annexe 5). Cependant, probablement en raison du fait qu'elles sont principalement observationnelles et prennent peu en compte l'analyse des lésions, aucune de ces classifications n'est parvenue à ce jour à proposer une corrélation fiable avec le caractère évolutif de la pathologie (33,54).

Aujourd'hui, il n'existe pas de marqueur sensible et spécifique de l'endométriose. De nombreuses recherches sont réalisées dans l'espoir de trouver un test biologique fiable pour diagnostiquer positivement l'endométriose, plus aisément qu'avec une échographie, une IRM ou une coelioscopie. Ces études en cours se tournent notamment vers des éléments sur-exprimés dans l'endométriose tels l'IL-6, l'IL-8, le TNF- α ou la CRP (*C-Reactive Protein* ou Protéine C-Réactive) qui est un marqueur de l'inflammation (33).

1.8.8 Entretien avec un professionnel

En septembre 2018, dans le cadre d'une consultation personnelle, mon gynécologue obstétricien a accepté de me parler de l'endométriose dans le cadre de sa profession. Il se dit non spécialiste mais connaissant tout de même le domaine. Il me dit qu'il reçoit actuellement beaucoup de jeunes femmes avec des dysménorrhées, d'autant que cette pathologie endométriosique tend à devenir de plus en plus connue, sous l'influence des médias (55).

D'abord, il me rappelle que l'écoute est très importante, notamment la façon dont la patiente évoque ses douleurs. Il demande alors aux patientes d'insister sur l'intensité de la douleur, sur les signes associés (diarrhées, douleurs à la défécation, dyspareunie) et sur une éventuelle infertilité (55).

Ensuite, le médecin procède à l'examen clinique : à l'œil nu au spéculum et par un toucher vaginal (55).

Concernant l'imagerie, ce gynécologue-obstétricien insiste pour que l'échographie gynécologique ou l'IRM pelvienne soient faites par des radiologues spécialisés dans le domaine et précise qu'il ne faut pas hésiter à adresser les patientes dans des centres spécialisés au CHU (Centre Hospitalo-Universitaire) de Caen ou de Rouen (55).

Aussi, il évoque le caractère non spécifique de la pathologie en disant que la prise en charge se fait « au cas par cas » (55).

Cet entretien permet de voir la réalité et la complexité du diagnostic et de la prise en charge de l'endométriose aujourd'hui (55).

Ainsi, la difficulté diagnostique de l'endométriose, la nécessité de médecins spécialisés dans le domaine, les différents rendez-vous et interprétations des résultats amènent à comprendre son délai important. Une volonté de réduction de ce temps pour améliorer la prise en charge des patientes émerge actuellement.

1.9 Prise en charge et traitements actuels des patientes souffrant d'endométriose

Avant de décrire les différents traitements de l'endométriose utilisés actuellement, nous allons présenter les principes thérapeutiques en vigueur.

1.9.1 Principes thérapeutiques

Il n'existe pas aujourd'hui de traitements définitifs de l'endométriose. Autrement dit, l'endométriose est une pathologie qui se soigne mais qui ne se guérit pas (8,56).

Le traitement actuel de l'endométriose, **médical** ou **médico-chirurgical**, a pour but de réduire les symptômes, de limiter l'évolution de la pathologie, de prévenir les récurrences après chirurgie et de permettre une grossesse. Il prend en compte la gravité des symptômes, l'existence d'une infiltration digestive, la qualité de vie, l'âge et le désir de grossesse. Il n'y a pas vraiment de caractère d'urgence dans le traitement de l'endométriose ; c'est pourquoi, avant d'orienter la prise en charge, le praticien se doit d'étudier les bénéfices et les risques liés à chacune des possibilités thérapeutiques. Il doit en outre écouter les patientes en leur posant les bonnes questions (52).

Le traitement est individualisé, en fonction de l'intensité des lésions d'endométriose, qui peuvent toucher toute la sphère gynécologique mais aussi digestive :

- Parfois un traitement médical supprimant les règles suffit ;
- Parfois des gestes chirurgicaux complexes et potentiellement délabrants sont nécessaires (55).

Par ailleurs, l'endométriose est une pathologie qui se doit d'être prise en charge de façon **pluridisciplinaire**, comme toute pathologie chronique. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), « la santé est un état de complet bien-être physique, mental et social et ne consiste pas en l'absence de maladie ou d'infirmité » (57).

Aux médicaments et à la chirurgie, s'ajoutent donc une prise en charge psychologique et sociale. De même que pour la démarche diagnostique, la thérapeutique est décrite en s'appuyant sur les recommandations de la HAS et du CNGOF en date de décembre 2017.

1.9.2 Prise en charge médicamenteuse

L'endométriose est une pathologie hormono-dépendante. Le but principal de la thérapeutique est de créer une hypoestrogénie, de mettre l'axe hypothalamo-hypophysaire au repos et de supprimer la menstruation (on parle d'**aménorrhée**). Rappelons que les lésions d'endométriose saignent et sont responsables de douleurs pendant les règles. Cet état d'aménorrhée permettrait de « mettre sous silence » les lésions, de réduire la symptomatologie douloureuse et d'obtenir une atrophie progressive de ces lésions très estrogéno-dépendantes (56).

En effet, on sait aujourd'hui que la grossesse et la ménopause sont des situations physiologiques d'aménorrhée qui améliorent cette pathologie et freinent le développement des lésions (56).

Les équivalents pharmacologiques de ces états, la « pseudo-grossesse » et la « pseudo-ménopause », sont respectivement représentés par la **contraception estroprogestative** et l'administration de **progestatifs** d'une part, et l'utilisation d'**agonistes de la GnRH** d'autre part (9,52,56,58).

Le traitement médicamenteux associe le traitement antalgique et le traitement hormonal, qui seront détaillés successivement par la suite (Cf. 1.9.2.1 ; 1.9.2.2 ; 1.9.2.3).

1.9.2.1 Traitement antalgique

L'OMS a établi une échelle d'emploi des antalgiques selon l'intensité de la douleur évaluée :

- Les **analgésiques de palier I**, parfois appelés « antalgiques périphériques » ou « non morphiniques », ont la puissance analgésique la plus faible. Il s'agit par exemple du paracétamol ou des Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) comme l'ibuprofène, le flurbiprofène, le piroxicam, l'acide méfénamique ou l'aspirine (59).

Concernant le paracétamol, l'ibuprofène ou l'aspirine disponibles en vente libre à l'officine, une grande vigilance s'impose quant à une éventuelle consommation abusive de ces médicaments par ces patientes douloureuses. Un questionnement adapté, une certaine discussion avec la patiente et une orientation conseillée vers un spécialiste peuvent s'avérer indispensables.

- Les **analgésiques de palier II** sont dits « centraux » ou « morphiniques faibles », car ils sont actifs sur la perception de la douleur au niveau cérébral. Ils sont utilisés seuls, comme par exemple le tramadol ou le néfopam ou en association avec des analgésiques de palier I, comme les associations codéine-paracétamol ou tramadol-paracétamol ;
- Les **analgésiques de palier III** regroupent des dérivés morphiniques (sulfate de morphine, hydromorphone, oxycodone) (59).

Selon les recommandations des autorités, il n'y a pas de données évaluant l'efficacité du paracétamol, de l'aspirine ou des opioïdes de palier II et III dans l'endométriose douloureuse. Néanmoins, le recours aux opioïdes peut être envisagé comme pour toute douleur aiguë d'intensité sévère (9).

Les **AINS** sont le **traitement de première ligne en l'absence de contre-indication** pour soulager la douleur de l'endométriose (9).

Cependant, la prescription d'AINS au long cours n'est pas recommandée en raison des effets secondaires importants gastriques et rénaux. Ils seront rapidement associés à un traitement hormonal comme la contraception estroprogestative ou les progestatifs (60).

- **Mécanisme d'action des AINS**

Tous les effets pharmacologiques et toxiques des AINS sont liés à l'inhibition d'enzymes (figure 16), les cyclo-oxygénases (COX) dont il existe deux types :

- La **COX-1** est constitutive de l'organisme, donc physiologiquement présente à un taux constant dans la plupart des tissus (surtout les plaquettes, l'endothélium, l'estomac, le rein et les muscles lisses). Son inhibition explique donc l'effet anti-agrégant plaquettaire mais aussi les effets indésirables digestifs, rénaux et hématologiques des AINS ;
- La **COX-2** est quant à elle inductible : on ne la retrouve qu'en très faible concentration dans les tissus non lésés mais sa production augmente sous l'influence de certains stimuli, en particulier les cytokines pro-inflammatoires. La COX-2 provoque la libération des prostaglandines impliquées dans les processus de l'inflammation (61).

La figure 16 présente le mode d'action général des AINS (59) :

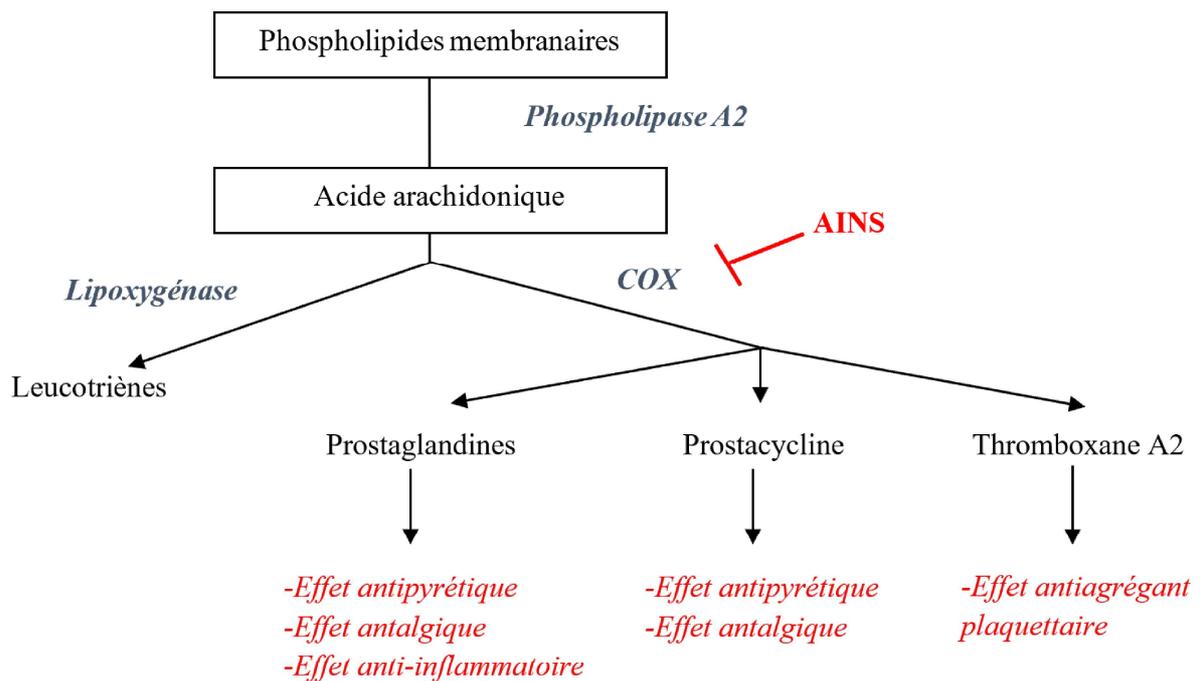


Figure 16 : Mécanisme d'action des AINS.

D'après une présentation sur « les analgésiques non opioïdes », par A-S Voisin-Chiret en 2015 (59).
En rouge, l'effet des AINS

L'effet anti-inflammatoire des AINS s'explique par l'inhibition des COX tissulaires et donc de la synthèse des prostaglandines impliquées dans les différentes phases du processus inflammatoire. S'en suit une régression rapide des signes locaux de l'inflammation (douleur, chaleur, rougeur et œdème). On observe aussi une inhibition de la synthèse des prostacyclines et du tromboxane A2 (59,61).

- **AINS utilisés dans l'endométriose et posologies**

Les AINS sont administrés dès le début de la dysménorrhée et jusqu'à disparition des symptômes. Seuls les AINS ayant une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) spécifique dans la dysménorrhée sont listés dans le tableau 2 (62):

Dénomination commune internationale	Principes	Posologies recommandées dans les dysménorrhées
Acide méfénamique	<i>Ponstyl</i> ® 250 mg	<u>Adulte et enfant de plus de 12 ans</u> : 2 gélules, 3 fois par jour, soit 1500 mg par jour.
Acide tiaprofénique	<i>Flanid</i> ® 100 et 200 mg <i>Surgam</i> ® 100 et 200 mg	<u>Adulte</u> : 2 comprimés à 100 mg ou 1 comprimé à 200 mg, 3 fois par jour, soit 600 mg maximum par jour (traitement d'attaque). Traitement d'entretien à partir du 4 ^{ème} jour : 3 à 4 comprimés à 100 mg ou 1,5 à 2 comprimés à 200 mg, soit 300 à 400 mg par jour. <u>A partir de 12 ans (30 kg)</u> : 1 comprimé à 100 mg ou ½ comprimé à 200 mg 3 fois par jour, soit 300 mg par jour.
Alminoprofène	<i>Minalfène</i> ® 300 mg	<u>Adulte</u> : 3 comprimés par jour, soit 900 mg par jour.
Dexkétoprofène	<i>Enantyum</i> ® 12,5 et 25 mg <i>Kettesse</i> ® 12,5 et 25 mg	<u>Adulte</u> : 1 comprimé de 12,5 mg toutes les 4 à 6 heures, ou 25 mg toutes les 8 heures, soit 75 mg maximum par jour.
Diclofénac	<i>Voltarene</i> ® 25 et 50 mg	<u>Adulte</u> : 2 comprimés à 25 mg ou 1 comprimé à 50 mg matin et soir soit 100 mg par jour en 2 prises.
Flurbiprofène	<i>Cébutid</i> ® 50 et 100 mg <i>Antadys</i> ® 100 mg	<u>Adulte</u> : 2 comprimés à 50 mg ou 1 comprimé à 100 mg, 2 à 3 fois par jour, soit 200 à 300 mg/jour, dès le début des douleurs et jusqu'à disparition des symptômes.
Ibuprofène	<i>Advil</i> ® 100, 200 et 400 mg <i>Antarène</i> ® 100, 200 et 400 mg <i>Ibupradoll</i> 200 et 400 mg	<u>Adulte</u> : 2 comprimés à 200 mg par prise ou 1 comprimé à 400 mg, à renouveler si nécessaire toutes les 6 à 8 heures, sans dépasser 4 comprimés à 400 mg par jour (soit 1600 mg par jour), à commencer dès l'apparition des règles et pendant une durée de 1 à 3 jours.

	<p><i>Nurofen</i>® 200 et 400 mg</p> <p><i>Spedifen</i>® 200 et 400 mg</p> <p><i>Spifen</i>® 200 et 400 mg</p> <p><i>Upfen</i>® 200 mg ...</p>	<p><u>Enfant à partir de 20 kg</u> : Les comprimés à 100 et 200 mg sont adaptés à l'enfant à partir de 20 kg (6 ans). La posologie usuelle est de 20 à 30 mg/kg/jour en 3 prises par jour (sans dépasser 30 mg/kg/jour), soit 2 comprimés à 100 mg ou 1 comprimé à 200 mg à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 6 comprimés à 100 mg ou 3 comprimés à 200 mg par jour (600 mg).</p>
Naproxène	<p><i>Apranax</i>® 275 et 550 mg</p> <p><i>Naprosyne</i>® 250, 500 et 1000 mg</p>	<p><u>Adulte</u> : 4 comprimés à 275 mg (ou 250 mg) ou 2 comprimés à 550 mg (ou 500 mg) ou 1 comprimé à 1000 mg, soit 1100 mg (ou 1000 mg) maximum par jour (traitement d'attaque).</p> <p>Traitement d'entretien : 2 comprimés à 275 mg (ou 250 mg) ou 1 comprimé à 550 mg (ou 500 mg), soit 550 mg (ou 500 mg) par jour.</p>

Tableau 2 : AINS ayant une AMM spécifique dans la dysménorrhée (62)

Ces médicaments sont à prendre de préférence au cours du repas, exceptés ceux à base de dexkétoprofène qui doivent être pris de préférence trente minutes avant le repas, car la prise simultanée de nourriture retarde la vitesse d'absorption de cette molécule (62).

- **Contre-indications**

Tous les AINS sont contre-indiqués :

- En cas d'hypersensibilité ou d'antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise d'AINS ou d'aspirine ;
- En cas d'antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS ;
- En cas d'ulcère gastroduodéal évolutif ou d'antécédents ;
- En cas d'hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébro-vasculaire ou autre hémorragie en évolution ;
- En cas d'insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale sévère ;
- En cas de lupus érythémateux disséminé (pour l'ibuprofène) ;
- Et à partir de 24 semaines d'aménorrhée (59,61,62).

- **Effets indésirables majeurs**

La toxicité des AINS pour la muqueuse digestive constitue l'effet indésirable le plus préoccupant par sa fréquence et par la gravité de ses complications. Le mécanisme de cette toxicité est lié à l'inhibition de la COX-1, constitutivement protectrice de la muqueuse gastrique par le biais de prostaglandines dédiées. Ainsi, l'administration d'AINS expose à ces effets digestifs, qui sont des dyspepsies, des érosions gastroduodénales, des ulcérations gastroduodénales, des hémorragies digestives ou des agressions oesophagiennes, coliques et entériques. Ces effets digestifs graves sont notamment favorisés par les fortes doses ou l'âge supérieur à 65 ans (59,61,62).

D'autre part, les AINS peuvent être responsables, de façon indésirable, de manifestations allergiques très variables, de troubles neuropsychiques (céphalées, vertiges), hématologiques (atteinte médullaire rare), hépatiques ou rénaux. En rapport avec ces effets rénaux, l'inhibition des prostaglandines va freiner leur effet vasodilatateur sur les artérioles et donc diminuer le débit de filtration glomérulaire ; ce qui est susceptible d'entraîner une insuffisance rénale fonctionnelle. Cette insuffisance rénale aiguë génère une rétention liquidienne pouvant potentialiser une hypertension artérielle, une insuffisance cardiaque et l'apparition d'œdèmes, ainsi qu'une hyperkaliémie, favorisée par l'administration concomitante d'Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) (59,61,62).

- **Interactions médicamenteuses**

Les AINS présentent des interactions avec d'autres médicaments, auxquelles il est nécessaire de porter une attention. Les AINS étant des médicaments susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie, il conviendra de ne pas les associer avec d'autres classes thérapeutiques ayant ce même effet, comme les diurétiques hyperkaliémiant, les IEC, les sels de potassium, les héparines ou les immunosuppresseurs dont la ciclosporine (62).

Par ailleurs, il est déconseillé d'associer un AINS avec un anticoagulant antivitamine K (AVK). Les AINS et les AVK étant fortement liés aux protéines plasmatiques, leur association entraînerait une compétition au niveau du site de fixation se traduisant par un déplacement des AVK, augmentant leur fraction libre et exposant alors à un risque hémorragique. Ce risque est de plus potentialisé par l'effet antiagrégant plaquettaire des AINS (61).

Il est aussi déconseillé d'associer un AINS au lithium. En effet, l'AINS diminue l'excrétion rénale du lithium, augmentant sa concentration sanguine et pouvant atteindre des valeurs toxiques (61).

Enfin, il est déconseillé d'associer un AINS au méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg par semaine en raison d'une augmentation de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (59,62).

Ainsi, les **AINS** sont les médicaments de première ligne pour soulager l'algie de l'endométriose. Ils inhibent la synthèse des prostaglandines impliquées dans les douleurs, l'inflammation mais aussi la production d'estrogènes (*via* une stimulation de l'aromatase). Devant leurs particularités, des précautions sont nécessaires lors de l'emploi de ces médicaments.

1.9.2.2 Traitement hormonal de première intention pour l'endométriose douloureuse

Selon les recommandations de la HAS et du CNOGF datant de décembre 2017, les traitements hormonaux recommandés en **première intention** dans la prise en charge de l'endométriose douloureuse et en l'absence de souhait de grossesse sont :

- La **contraception estroprogestative**
- Et le **système intra-utérin au lévonorgestrel à 52 mg (Mirena®)** (9).

Historiquement, le danazol (*Danatrol®* 200 mg) fut le premier médicament antigonadotrope, c'est-à-dire inhibant la synthèse et la libération des hormones gonadotropes féminines, employé dans l'endométriose. Cependant, du fait de ses effets indésirables androgéniques importants (métrorragies, prise de poids, rétention hydro-sodée, acné, tension mammaire, augmentation de la pilosité), sa place dans la prise en charge est aujourd'hui très réduite et certains pays ont effectué un retrait de sa commercialisation (58).

1.9.2.2.1 Contraception estroprogestative

- **Mécanisme d'action intervenant dans le traitement de l'endométriose**

Les associations estroprogestatives contiennent deux molécules : un estrogène et un progestatif.

Au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire, ces médicaments induisent par des rétro-contrôles négatifs l'abaissement des concentrations plasmatiques des gonadotrophines FSH et LH. La résultante de cet effet bloque le développement folliculaire et le pic des

estrogènes et de LH, entraînant ainsi une inhibition de l'ovulation et de la menstruation. La contraception estroprogestative induit donc une aménorrhée (63).

De plus, le progestatif contenu dans l'association diminuerait significativement le caractère filant de la glaire cervicale, aurait une action anti-estrogène et entraverait l'activation des voies de signalisation inflammatoire, notamment la voie du **NF-κB**, responsable de la transcription des gènes codant pour des cytokines inflammatoires. Une inhibition de cette voie semble intéressante pour contrer l'important phénomène inflammatoire retrouvé dans la physiopathologie, le développement et la symptomatologie de l'endométriose (64).

L'action anti-estrogène des progestatifs se déroule comme suit :

- L'induction de l'enzyme 17 α -hydroxydéhydrogénase augmente le catabolisme de l'estradiol en estrone ;
- L'enzyme estrogène sulfotransférase transforme les métabolites des estrogènes sous forme de sulfate qui s'éliminent dans l'urine (17).

Une moindre sécrétion d'estrogènes va dans le sens d'une régression des lésions endométriosiques. Ces molécules antigonadotropes induisent ensuite une atrophie de l'endomètre et des lésions endométriosiques au bout de quelques mois (63).

Ce médicament est administré de façon continue (un comprimé actif tous les jours), ou de façon discontinue, c'est-à-dire un comprimé actif par jour pendant 21 jours du cycle sur 28. En cas de prise discontinue, des saignements apparaissent les 7 derniers jours du cycle, soit du 22^{ème} au 28^{ème} jour, mais correspondent à une « hémorragie de privation » et ne sont pas des règles (65).

Une hémorragie de privation est un saignement d'origine utérin par destruction de l'endomètre provoqué par la baisse brutale de la concentration sanguine d'estrogènes et de progestatifs d'origine médicamenteuse (65).

- **Molécules utilisées dans l'endométriose et posologies**

Les contraceptifs oraux combinés sont divisés en quatre générations selon le progestatif qu'ils contiennent. Ils sont recensés dans le tableau ci-dessous (62,66) :

Classe	Estrogène	Progestatif	Princeps
1^{ère} génération	Ethinylestradiol (35 µg)	Noréthistérone	<i>Triella®</i>
2^{ème} génération	Ethinylestradiol (20, 30 ou 40 µg)	Lévonorgestrel	<i>Adepal®</i> , <i>Daily Gé®</i> , <i>Evanecia®</i> , <i>Leeloo®</i> , <i>Lovavulo®</i> , <i>Ludéal Gé®</i> , <i>Minidril®</i> , <i>Optidril®</i> , <i>Optilova®</i> , <i>Pacilia®</i> , <i>Seasonique®</i> , <i>Trinordiol®</i>
	Ethinylestradiol (50 µg)	Norgestrel	/
3^{ème} génération	Ethinylestradiol (20 ou 30 µg)	Désogestrel	<i>Desobel®</i> , <i>Mercilon®</i> , <i>Varnoline®</i> , <i>Varnoline Continu®</i>
	Ethinylestradiol (15, 20, 30 ou 40 µg)	Gestodène	<i>Carlin®</i> , <i>Harmonet®</i> , <i>Melodia®</i> , <i>Minesse®</i> , <i>Minulet®</i> ,
	Ethinylestradiol (35 µg)	Norgestimate	<i>Triafemi®</i>
4^{ème} génération	Ethinylestradiol (20 ou 30 µg)	Drospirénone	<i>Belanette®</i> , <i>Convuline®</i> , <i>Drospibel®</i> , <i>Jasmine®</i> , <i>Jasminelle continu®</i> , <i>Yaz®</i>
	Ethinylestradiol (20 ou 30 µg)	Chlormadinone	<i>Belara®</i> , <i>Belara continu®</i>
	Estradiol (1, 2 ou 3 mg)	Diénogest	<i>Qlaira®</i>
	Estradiol (1,5 mg)	Nomégestrol	<i>Zoely®</i>

Tableau 3 : Contraceptifs oraux combinés répartis selon les générations (62,66)

La posologie de ces pilules est d'un comprimé par jour à heure fixe 21 jours sur 28 ou de façon continue tous les jours du cycle (65).

En plus des pilules, on retrouve aussi :

- *Nuvaring*®, anneau vaginal qui contient de l'éthinylestradiol et de l'étonogestrel. Il est laissé en place 21 jours d'affilée puis retiré pendant 7 jours, semaine où des hémorragies de privation apparaîtront (65) ;
- Et *Evra*®, dispositif transdermique qui contient de l'éthinylestradiol et de la norelgestromine. *Evra*® est mis en place pendant 7 jours consécutifs puis il sera retiré et remplacé par un nouveau dispositif deux fois, correspondant à 21 jours de traitement. Pendant 7 jours, le traitement sera interrompu et déclenchera des hémorragies de privation, selon le même principe que les contraceptifs oraux combinés (65).

Il est à noter qu'aucun argument ne permet de penser qu'une association est plus efficace qu'une autre et qu'aucune n'a l'AMM dans le traitement de l'endométriose (33,58).

Néanmoins, lors de mon entretien avec mon gynécologue-obstétricien, il m'énonce prescrire préférentiellement la pilule *Ludéal Gé*® (éthinylestradiol 0,03 mg / lévonorgestrel 0,15 mg) devant la pilule *Leelo Gé*® (éthinylestradiol 0,02 mg / lévonorgestrel 0,10 mg). *Ludéal Gé*® étant plus dosée que *Leelo Gé*®, elle induit moins de spotting (55).

Par ailleurs, beaucoup de gynécologues prescrivent cette contraception estroprogestative de façon continue. Pourtant, une étude rétrospective a analysé l'effet de la prise continue ou discontinuée d'une contraception estroprogestative et il n'en résulte aucune preuve solide d'une supériorité d'un schéma par rapport à un autre dans la prise en charge des douleurs d'endométriose (67).

• Contre-indications

En raison du risque thromboembolique, il est recommandé de suivre les règles de bonne pratique concernant l'usage des contraceptifs estroprogestatifs. Ces molécules sont contre-indiquées de façon **absolue** en cas :

- D'hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients ;
- D'accident vasculaire cérébral ou antécédents personnels ou familiaux ;
- D'angor ou d'infarctus du myocarde ou antécédents personnels ou familiaux ;
- D'une phlébite quelle qu'en soit la cause ou antécédents personnels ou familiaux ;
- D'une embolie pulmonaire ou antécédents personnels ou familiaux ;

- De présence d'une pathologie pouvant augmenter le risque de thrombose artérielle : diabète grave avec complications vasculaires, hypertension artérielle sévère toujours supérieure à 160/95 mmHg, dyslipoprotéinémie sévère ;
- De prédispositions héréditaires ou acquises aux thromboses veineuses ou artérielles ;
- De pancréatite (ou antécédent) associé à une hypertriglycémie sévère ;
- D'affections hépatiques ou antécédents ;
- D'insuffisance rénale sévère ou aiguë ;
- De tumeurs malignes hormonodépendantes ou hypophysaires connues ou suspectées ;
- De migraines avec aura ;
- De saignement vaginal ou d'aménorrhée non diagnostiqués ;
- Ou de grossesse (65,68).

A côté de ces contre-indications absolues, il en existe des relatives : les risques thrombo-emboliques augmentent avec l'obésité, l'âge à partir de 35 ans, la consommation de tabac, la dyslipoprotéinémie, l'hypertension artérielle, les valvulopathies, certaines migraines, les varices, l'épilepsie, les tumeurs bénignes du sein, les fibromes utérins et l'allaitement. Il est donc important d'identifier les femmes à risque avant de mettre en place un traitement (65,68).

- **Effets indésirables majeurs**

Les risques liés à l'utilisation de pilules combinées sont principalement thromboemboliques. Ces risques étant supérieurs avec les pilules de 3^{ème} et de 4^{ème} génération, ces pilules sont moins prescrites, en faveur des pilules de 2^{ème} génération, c'est-à-dire dont le progestatif est le lévonorgestrel (69).

Par ailleurs, d'autres inconvénients peuvent être retrouvés avec l'utilisation de ces médicaments. On peut noter une prise de poids (liée à l'éthinylestradiol entraînant une rétention hydrosodée et à l'effet anabolisant du progestatif), des spotting, des nausées, des vomissements, des mastodynies et des céphalées (65).

- **Interactions médicamenteuses**

Tous les contraceptifs oraux présentent des interactions médicamenteuses avec les **inducteurs enzymatiques** pouvant augmenter leur biodégradation et ainsi diminuer l'efficacité de la pilule pendant le traitement et un cycle après l'arrêt du traitement (62).

Parmi les molécules impliquées, on peut retrouver le millepertuis (disponible sans prescription), certains antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, primidone,

oxcarbazépine, rufinamide, topiramate), certains antibiotiques antituberculeux (rifabutine, rifampicine) la griséofulvine, le modafinil, le vémurafénib et les antirétroviraux (70).

1.9.2.2.2 Systeme intra-utérin au lévonorgestrel à 52 mg (Mirena®)

Ce système intra-utérin au lévonorgestrel, utilisé de façon hors AMM dans l'endométriose, est un progestatif qui a montré une efficacité significative sur la diminution des douleurs (9). (Cf. 1.9.2.3.1)

1.9.2.3 Traitement hormonal de deuxième intention pour l'endométriose douloureuse

Les traitements hormonaux recommandés en **deuxième intention** dans la prise en charge de l'endométriose sont :

- La **contraception microprogestative orale au désogestrel (Cérazette®)**,
- L'**implant à l'étonogestrel (Nexplanon®)**,
- Le **diénogest (Visanne®)**,
- Et les **agonistes de GnRH en association à une *add-back therapy*** (9).

1.9.2.3.1 Progestatifs

Le lévonorgestrel, le désogestrel, l'étonogestrel et le diénogest sont des progestatifs.

• **Mécanisme d'action intervenant dans le traitement de l'endométriose**

Tout d'abord, les progestatifs diminuent la concentration des estrogènes *via* leur action anti-estrogène (Cf. 1.9.2.2.1.). De cet état d'hypoestrogénie et d'hyperprogestéronémie, découle une diminution de la prolifération de l'endomètre et une décidualisation du tissu endométrial, c'est-à-dire que les glandes endométriales et les lésions d'endométriose deviennent épaisses et inactives, leur nombre diminue puis elles s'atrophient (62).

La chute des estrogènes conduit également à un effet antigonadotrope et au blocage de l'ovulation, avec une aménorrhée, surtout pour *Cerazette®* et *Nexplanon®* (62).

De plus, les progestatifs entravent la signalisation inflammatoire dépendante du NF-κB et pourraient également inhiber l'expression et l'action des MMP spécifiques de l'endomètre.

Ces molécules pourraient donc avoir un effet anti-inflammatoire *via* une action sur ces MMP en plus de celle sur les voies de signalisations pro-inflammatoires (71).

Aussi, les progestatifs freinent la sécrétion de la glaire cervicale, augmentent sa viscosité et diminuent la contractilité utérine (62).

Enfin, l'administration de progestatifs permettrait de compenser l'insuffisance en progestérone retrouvée dans l'endométriose, du fait d'une affinité pour le récepteur de la progestérone supérieure à celle de l'hormone naturelle. Néanmoins, une résistance à la progestérone (Cf. 1.5.2.5.2) pourrait expliquer l'inefficacité de ces traitements chez certaines patientes endométriosiques (33).

Ces molécules sont utilisées en cas de contre-indication(s) aux contraceptifs estroprogestatifs (62).

- **Molécules utilisées dans l'endométriose et posologies**

- Système intra-utérin au **lévonorgestrel** 52 mg (*Mirena*®), inséré dans la cavité utérine où il reste efficace pendant 5 ans ;
- **Désogestrel** (*Cérazette* 0,075mg®), 1 comprimé par jour, sans interruption ;
- Implant à **l'étonorgestrel** (*Nexplanon* 68mg®), inséré en sous-cutané où il peut être laissé en place 3 ans ;
- **DiénoGEST** (*Visanne*® 2 mg), 1 comprimé par jour, sans interruption (62).

A côté du lévonorgestrel, du désogestrel, de l'étonorgestrel et du diénoGEST, il existe d'autres progestatifs utilisés dans l'endométriose mais ceux-ci ne sont pas recommandés par la HAS et le CNOGF en 2017 du fait d'un manque d'études récentes (58).

Les progestatifs ayant l'AMM « endométriose » en France sont :

- **Acétate de chlormadinone** (*Lutéran* 5 mg®), 2 comprimés par jour en continu ;
- **Acétate de médroxyprogestérone** : MPA (*Dépo-Prodasone*®), 150 à 250 mg par mois en suspension injectable ;
- **Dydrogestérone** (*Duphaston*® 10 mg), 3 comprimés par jour en continu ou du 5^{ème} au 25^{ème} jour du cycle ;
- **Médrogestone** (*Colprone*® 5 mg), 1 à 3 comprimés par jour en continu ou du 5^{ème} au 25^{ème} jour du cycle (58).
- **DiénoGEST** (*Visanne*® 2 mg) (62).

Le **diénoGEST** (*Visanne®*) est le seul progestatif ayant une AMM « endométriose » et recommandé par la HAS et le CNGOF. Le système intra-utérin au lévonorgestrel 52 mg (*Mirena®*), la contraception microprogestative orale au désogestrel (*Cérazette®*) et l'implant à l'étonorgestrel (*Nexplanon®*) sont recommandés mais n'ont pas d'AMM dans l'endométriose (9).

En France, les praticiens utilisent dans l'endométriose des progestatifs peu étudiés au niveau international dans le cadre de l'endométriose, mais bien tolérés et dénués d'effets androgéniques (métrorragies, prise de poids, rétention hydro-sodée, acné, tension mammaire, augmentation de la pilosité), différents des progestatifs largement étudiés et utilisés aux Etats-Unis comme le MPA par voie orale par exemple (58).

Le MPA par voie orale n'a pas l'AMM en France. Dans son argumentaire publié en 2017, la HAS précise qu'en raison des effets indésirables androgéniques importants du MPA et du manque de données d'efficacité récentes, ce médicament n'est pas pertinent. De plus, en 2013, la HAS a estimé insuffisant dans l'endométriose le Service Médical Rendu (**SMR**) du MPA et a souligné l'existence d'alternatives thérapeutiques. En effet, il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur les douleurs par rapport aux contraceptifs estroprogestatifs (72,73).

Le MPA, très utilisé aux Etats-Unis, semble l'être pour son effet contraceptif hautement efficace, facile d'utilisation et peu coûteux. Il est utilisé à la posologie de 20 à 30 mg par jour jusqu'à une durée maximale de 6 mois (la durée est limitée devant les effets indésirables androgéniques) (74).

D'autres progestatifs, même s'ils ne disposent pas d'une AMM officielle, sont cités dans les recommandations comme des possibilités thérapeutiques :

- **Acétate de cyprotérone** 50 mg (*Androcur®*), ½ à 1 comprimé par jour ;
- **Acétate de nomégestrol** 5 mg (*Lutenyl®*), 1 comprimé par jour, 10 jours par cycle, du 16^{ème} au 25^{ème} jour inclus ;
- **Promégestone** 0,125 à 0,5 mg (*Surgestone®*), 0,125 à 0,5 mg par jour du 16^{ème} au 25^{ème} jour du cycle inclus (58).

- **Actualités sur l'acétate de cyprotérone (*Androcur®*)**

Devant des études montrant une augmentation du risque de survenue de méningiome (tumeur cérébrale le plus souvent bénigne) chez les femmes ayant reçu un traitement par acétate de cyprotérone (*Androcur®*), l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des

produits de santé) a publié, en septembre 2018, une lettre aux professionnels de santé signalant la conduite à tenir concernant l'utilisation de ce médicament. La base de cette révision porte sur les indications (dont les seules sont l'hirsutisme vrai chez la femme et le cancer de la prostate), la posologie, la durée de traitement, les précautions d'emploi ainsi que des mesures de surveillance du risque par imagerie cérébrale (75,76).

Le comité d'experts indépendants réuni le 1^{er} octobre 2018 par l'ANSM préconise la réalisation d'une IRM cérébrale en début de traitement pour tous les patients. Cet examen sera renouvelé à 5 ans, puis tous les 2 ans si l'IRM à 5 ans est normale. Le traitement doit être définitivement arrêté en cas de découverte d'un méningiome, et un avis neurochirurgical est alors recommandé (75,76).

Le 3 décembre 2018, l'ANSM a annoncé la mise en place d'un formulaire annuel d'accord de soins, qui sera indispensable à toute délivrance de ce médicament. Ce formulaire d'accord de soins sera co-signé par le patient et le prescripteur. L'objectif du formulaire de consentement est de sécuriser davantage l'utilisation de l'acétate de cyprotérone (77).

D'autres mesures ont émergé, telles la production d'un document d'information à destination des utilisateurs, l'élaboration d'un courrier destiné à l'ensemble des personnes traitées au cours des 24 derniers mois et l'élaboration d'un courrier à l'attention de tous les médecins ayant prescrit de l'acétate de cyprotérone sur cette même période (77).

Androcur® étant utilisé hors AMM dans l'endométriose, il conviendra de ne plus choisir ce traitement, ou d'en évaluer attentivement les bénéfices et les risques et de suivre la patiente rigoureusement.

- **Contre-indications des progestatifs**

Les contre-indications **absolues** des progestatifs sont :

- Une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ;
- Des tumeurs malignes hormonodépendantes connues ou suspectées ;
- Une insuffisance et des troubles hépatiques sévères ;
- Des hémorragies génitales non diagnostiquées ;
- Et une grossesse (17).

A côté de ces contre-indications, on retrouve parmi les précautions d'emploi : des troubles oculaires, un diabète, une altération de la fonction hépatique, des antécédents d'infarctus du myocarde et cérébral (17).

- **Effets indésirables**

En France, les praticiens disposent de progestatifs sans conséquences métaboliques importantes car non androgéniques. Les principaux effets indésirables à prendre en considération sont des incidents hépatiques, une prise de poids, des céphalées, une gêne mammaire, des humeurs dépressives, une acné, des spotting voire des métrorragies et des troubles menstruels. Ces derniers (spotting, métrorragies et troubles menstruels) sont parfois importants et amènent à un arrêt du traitement (17).

- **Interactions médicamenteuses**

De la même façon que pour les contraceptifs estroprogestatifs, les progestatifs présentent des interactions médicamenteuses avec les **inducteurs enzymatiques**, qui augmentent la biodégradation de ces molécules (17,70).

1.9.2.3.2 Agonistes de la GnRH en association à une add-back therapy

La GnRH est une hormone libérée de façon pulsatile par des neurones de l'hypothalamus dans le système vasculaire porte. Cela génère la synthèse et la libération, par les cellules hypophysaires antérieures, de FSH et de LH.

- **Mécanisme d'action intervenant dans le traitement de l'endométriose**

Lors d'un traitement chronique et continu par un agoniste de la GnRH, on observe deux temps pharmacologiques successifs (figures 17 et 18) :

- Une phase initiale de stimulation de la sécrétion hormonale avec une augmentation des taux plasmatiques de FSH et LH (effet « **flare-up** »). Elle dure en moyenne 15 à 20 jours (figure 17) (78) ;
- Secondairement, on assiste à un hypogonadisme persistant : on obtient l'arrêt de la pulsativité physiologique de LH et FSH et la **suppression** de la synthèse des stéroïdes ovariens. Cet effet aboutit à une véritable « **castration pharmacologique** » ou « **castration chimique** » (figure 18) (78).

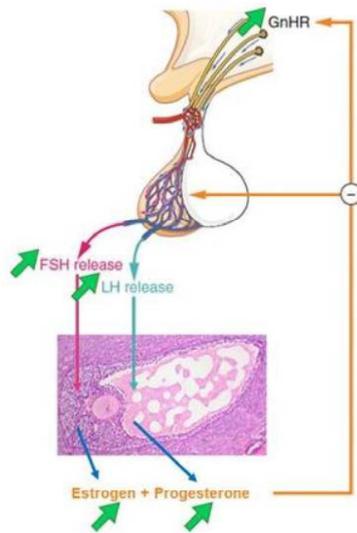


Figure 17 : Phase de stimulation de la sécrétion hormonale (effet « flare-up ») (78)

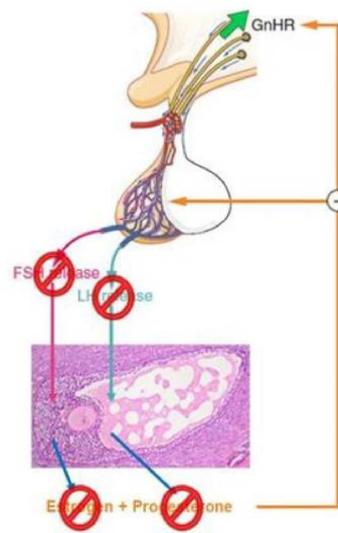


Figure 18 : Phase d'arrêt de sécrétion chimique (« castration chimique ») (78)

Ce phénomène, appelé « désensibilisation de la réponse des cellules gonadotropes à la GnRH », est à la base de l'utilisation thérapeutique des agonistes de la GnRH. Une suppression de la sécrétion d'estrogènes, une aménorrhée et une mise au repos de l'endomètre calquent une situation dite de « pseudo-ménopause » ou « ménopause artificielle ». Cet état est temporaire et réversible. L'interruption du cycle menstruel est favorable à une diminution des îlots endométriosiques et aide à soulager les symptômes douloureux (58).

Par ailleurs, l'instauration du traitement (phase de « flare-up ») peut s'accompagner d'une exacerbation des symptômes de l'endométriose avec un risque d'aggravation de la pathologie, menaçant pendant une quinzaine de jours. Cette phase de sécrétion hormonale accrue peut effectivement conduire à un développement des lésions d'endométriose, une aggravation des symptômes à type de douleurs pelviennes, dysménorrhées et/ou métrorragies. Une surveillance accrue est alors nécessaire (33,58).

- **Molécules utilisées dans l'endométriose et posologies**

Trois agonistes de la GnRH sont actuellement disponibles en France, dans l'indication « endométriose à localisation génitale ou extra-génitale ». Le traitement doit être débuté dans les cinq premiers jours du cycle. Les trois molécules sont les suivantes :

- **Leuproréline :**

- *Enantone*® LP 3,75 mg : 1 injection sous-cutanée ou intra-musculaire à renouveler toutes les 4 semaines ;
- *Enantone*® LP 11,25 mg : 1 injection sous-cutanée ou intra-musculaire à renouveler tous les 3 mois (58).

- **Triptoréline :**

- *Décapeptyl*® LP 3 mg : 1 injection intramusculaire à renouveler toutes les 4 semaines ;
- *Décapeptyl*® LP 11,25 mg : 1 injection intramusculaire à renouveler tous les 3 mois ;
- *Gonapeptyl*® LP 3,75 mg : 1 injection sous-cutanée ou intra-musculaire toutes les 4 semaines (58).

- **Nafaréline :**

- *Synarel*® 0,2 mg : 400 µg par jour à raison d'une pulvérisation dans une narine le matin et d'une pulvérisation dans l'autre narine le soir.
Ce traitement est peu utilisé car il a été démontré que les pulvérisations intranasales induisent une hypo-estrogénie moins stable que les formulations en dépôt (58,79).

La durée du traitement est limitée à six mois et il n'est pas souhaitable d'entreprendre une seconde cure par le même analogue de la GnRH ou par un autre analogue de la GnRH, en raison des effets indésirables importants et de la tolérance médiocre de ces médicaments (58).

Cependant, dans les cas associés à une symptomatologie pelvienne chronique et en l'absence de désir immédiat de grossesse, la durée de traitement par *Enantone*® exclusivement peut être portée à un an en associant une ***add-back therapy*** à partir du troisième mois. Il s'agit d'une hormonothérapie de substitution comportant un estrogène et un macroprogestatif. Ce traitement permet de réduire les effets indésirables des agonistes de la GnRH, d'améliorer la qualité de vie des patientes et n'impacte pas l'efficacité du traitement par agoniste de la GnRH. Le schéma thérapeutique validé est alors : *Enantone*® avec du valérate d'estradiol micronisé (*Progyna*®) 2 mg par jour administré par voie orale et de la promégestone (*Surgestone*®) 0,5 mg par jour administrée par voie orale (58,62,80).

Le laboratoire Ipsen commercialisant le *Décapeptyl*® n'ayant pas demandé la mention de prolonger le traitement jusqu'à un an avec *add-back therapy*, la durée maximum recommandée du traitement par *Décapeptyl*® pour une endométriose est de six mois (81).

La durée du bénéfice et le risque de récurrence de l'endométriose après traitement par analogue de la GnRH dépend de nombreux facteurs, dont la sévérité de la pathologie ou les autres traitements notamment.

- **Contre-indications**

Les contre-indications des agonistes de la GnRH sont les suivantes :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ;
- Grossesse ou allaitement ;
- Hémorragie génitale de cause indéterminée (33).

- **Effets indésirables**

Etant donné que les agonistes de la GnRH suppriment les estrogènes dans l'organisme, leurs effets secondaires les plus fréquents peuvent rappeler les symptômes de la ménopause, ensemble appelé le syndrome climatérique. Ces effets indésirables prévisibles sont les bouffées vasomotrices (touchant 75 à 100% des patientes), des saignements vaginaux, des sueurs, une sécheresse vaginale et/ou une dyspareunie, une asthénie, une diminution du volume mammaire, une diminution de la libido, des céphalées et des troubles de l'humeur (62).

Aussi en rapport avec la carence estrogénique induite, l'utilisation prolongée entraîne une perte osseuse, facteur de risque d'une **ostéoporose**. Même si une partie de cette perte osseuse semble réversible à l'arrêt du traitement, certaines études ont montré une perte d'environ 15% de la Densité Minérale Osseuse (DMO) après une cure de six mois, avec une récupération incomplète après un arrêt de la thérapeutique. Cet effet indésirable est un facteur limitant de l'utilisation des agonistes de la GnRH, imposant une certaine surveillance (33).

La chute brutale d'estradiol n'étant obtenue avec certitude que trois ou quatre semaines après la première injection, un traitement par *add-back therapy* ne débute qu'au début du troisième mois du traitement par *Enantone®* ; l'impact sur l'os n'est pas attendu dans l'immédiat (82).

- **Interactions médicamenteuses**

En cas d'association d'un agoniste de la GnRH avec des médicaments qui modifient la sécrétion des gonadotrophines, des précautions particulières doivent être prises et il est recommandé de réaliser un suivi attentif avec des dosages hormonaux.

De plus, un traitement par suppression androgénique peut provoquer un allongement de l'intervalle QT, c'est-à-dire un dysfonctionnement électrique du cœur, s'observant à l'électrocardiogramme et ayant pour conséquence un risque de syncope. Ainsi, l'utilisation concomitante d'analogues de la GnRH et de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou de médicaments susceptibles de provoquer des torsades de pointe tels les médicaments

antiarythmiques de classe Ia (par exemple : quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple: amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide), la méthadone, la moxifloxacine ou les antipsychotiques doit être évaluée avec attention (62,83).

1.9.2.4 Stratégies thérapeutiques selon les principaux symptômes d'endométriose

Sur l'organigramme présenté en figure 19, sont repris les différentes stratégies thérapeutiques selon les principaux symptômes d'endométriose (33,58) :

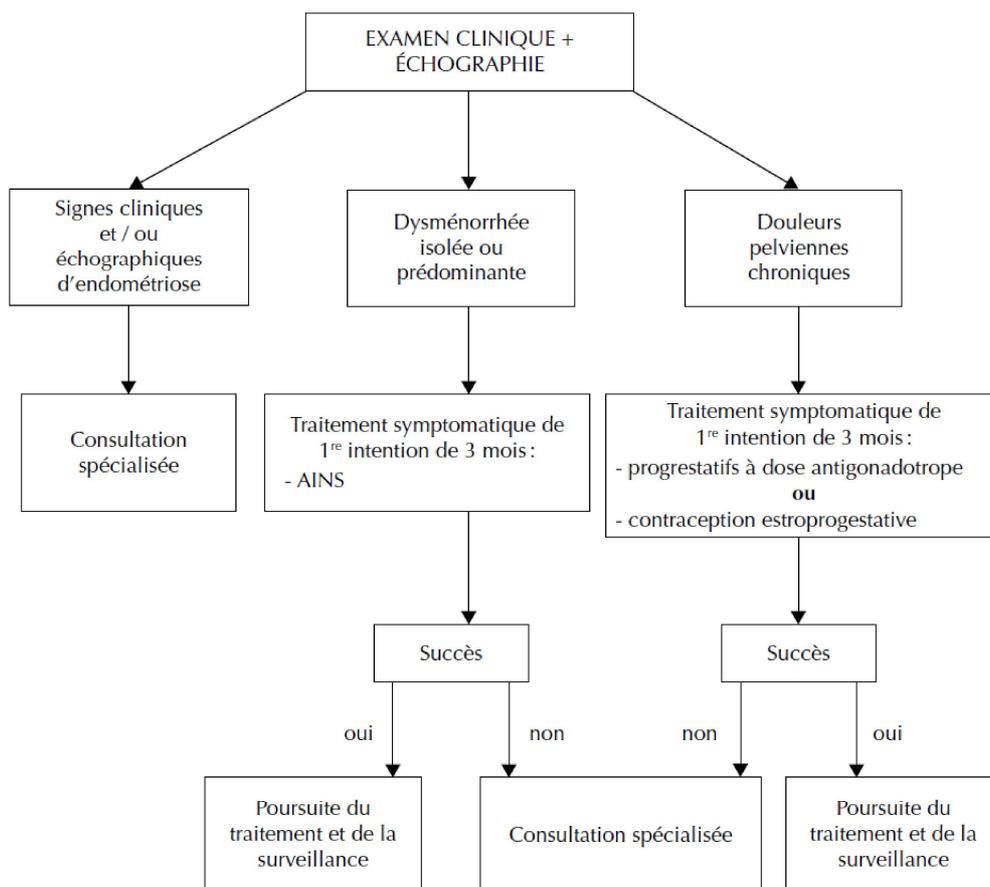


Figure 19 : Arbre décisionnel selon les principaux symptômes d'endométriose (hors infertilité) (58)

Dans le cas d'une dysménorrhée accompagnée de douleurs pelviennes chroniques, les AINS peuvent être associés aux contraceptifs estroprogestatifs ou aux progestatifs. Les agonistes de la GnRH sont une option thérapeutique arrivant en deuxième intention après les progestatifs dans l'endométriose profonde (9).

A noter aussi que tous ces traitements bloquant l'ovulation sont contraceptifs. Lors d'un projet de grossesse, ces traitements seront arrêtés : il se comprend une recrudescence et un contrôle difficile des douleurs.

A ce propos, nous allons maintenant étudier l'efficacité des traitements hormonaux sur les douleurs d'endométriose.

1.9.2.5 Effets des traitements hormonaux sur les douleurs d'endométriose

1.9.2.5.1 Contraception estroprogestative

Chez les patientes ayant une endométriose douloureuse, la contraception estroprogestative réduit la dysménorrhée, les douleurs pelviennes et la dyspareunie. Effectivement, cette méthode permet une baisse de l'EVA de 3 à 9 points sur 10 (9).

1.9.2.5.2 Progestatifs

Le système intra-utérin au lévonorgestrel, la contraception au désogestrel et l'implant à l'étonorgestrel ont montré une efficacité significative sur la diminution des douleurs dans l'endométriose :

- Le système intra-utérin au lévonorgestrel à 52 mg permet une diminution de l'EVA d'environ 6 points sur 10 ;
- La contraception au désogestrel a montré son efficacité sur la satisfaction des patientes et sur les scores de douleur chez les patientes ayant une endométriose de la cloison recto-vaginale. Une diminution de l'EVA à 6 mois d'au moins 2 points sur 10 a été montrée ;
- L'implant à l'étonogestrel a montré une efficacité sur le contrôle des douleurs évaluées par l'EVA à 6 et 12 mois et sur la satisfaction des patientes (9).

Par ailleurs, le progestatif MPA permet de diminuer les symptômes douloureux pour 80 à 90 % des patientes traitées (dysménorrhées, dyspareunies, douleurs pelviennes chroniques) avec maintien des effets à 6 mois de la fin des traitements (9).

Enfin, l'efficacité du diénoGEST contre les douleurs a été montrée contre placebo avec une persistance de la réduction des scores de douleurs pelviennes à 12 mois après l'arrêt du traitement (9).

1.9.2.5.3 Agonistes de la GnRH en association avec une add-back therapy

Les agonistes de la GnRH permettent de réduire les dysménorrhées et la douleur chez les patientes ayant une endométriose douloureuse, avec une diminution de l'EVA globale de 3 à 6 points sur 10 (9).

1.9.2.6 Particularités du traitement hormonal chez une adolescente

En l'absence de contre-indication, compte tenu de leur efficacité dans la dysménorrhée et sur les douleurs liées à l'endométriose chez l'adulte ainsi que de leur bonne tolérance, il est recommandé de prescrire une contraception estroprogestative ou progestative en première intention chez l'adolescente ayant une endométriose douloureuse (9).

Chez l'adolescente, les agonistes de la GnRH ne doivent pas être prescrits avant 18 ans selon l'AMM devant des risques de déminéralisation osseuse, et la durée de prescription ne doit pas dépasser 12 semaines (9).

En cas d'échec de la stratégie de première intention, il est recommandé de demander un avis spécialisé pour préciser la meilleure stratégie à adopter (9).

Après avoir traité des différentes molécules existantes pour la prise en charge de l'endométriose, nous allons évoquer la prise en charge chirurgicale de l'endométriose.

1.9.3 Prise en charge chirurgicale

Alternativement et/ou conjointement aux traitements médicamenteux, une place importante est faite à la chirurgie dans la prise en charge globale de l'endométriose. Le choix du traitement chirurgical, décidé en concertation avec l'ensemble de l'équipe médicale est guidé par :

- L'efficacité et les effets indésirables des traitements ;

- L'intensité et la caractérisation des douleurs ;
- La sévérité et la localisation de l'endométriose ;
- Et les attentes de la patiente avec un éventuel souhait de grossesse (8).

Deux types de chirurgie sont possibles et seront décrites par la suite : la chirurgie **conservatrice** ou la chirurgie **radicale** (8).

Lors d'un traitement chirurgical de l'endométriose, on préfère d'abord la voie chirurgicale diagnostique, appelée la cœlio-chirurgie. Celle-ci permet d'obtenir des éléments à fournir à l'anatomopathologiste, dans le but d'étayer un diagnostic certain d'endométriose et de statuer la sévérité des lésions (8).

1.9.3.1 Chirurgie conservatrice

La chirurgie conservatrice vise à restaurer un aspect fonctionnel à l'appareil génital. Lors de cette chirurgie, les lésions sont détruites, les kystes ovariens sont retirés, les nodules sont excisés ou traités au laser et les adhérences sont sectionnées, ce qui rend leur mobilité aux organes du petit bassin (8).

La chirurgie conservatrice semble préconisée comme première approche chirurgicale aux femmes ayant d'importantes douleurs non soulagées ou souhaitant une grossesse. Cependant, elle semble difficile et non dénuée d'effets indésirables :

- Un risque de récurrence est important, lié aux lésions microscopiques non retirées (8) ;
- L'exérèse ou la destruction du parenchyme ovarien entourant le kyste peut réduire la réserve ovarienne, avec de possibles effets négatifs sur la fertilité postopératoire. Selon le Docteur Isabella Chanavaz-Lacheray, gynécologue obstétricien spécialisé dans l'endométriose et la fertilité, « à chaque fois qu'un kyste ovarien est retiré par la chirurgie, un morceau d'ovaire est aussi retiré » (84) ;
- La chirurgie peut abîmer les nerfs et être responsable de douleurs comme des décharges électriques ;
- La chirurgie peut provoquer des dysfonctions d'organes du type de sécheresse vaginale, de constipation ou d'atonie vésicale amenant la patiente à un sondage ou des stomies (8).

Parfois, devant les lésions et après discussion avec la patiente, la chirurgie conservatrice n'est pas indiquée et les chirurgiens s'orienteront davantage vers une chirurgie radicale.

1.9.3.2 Chirurgie radicale

La chirurgie radicale est la seule thérapeutique réellement curative. Elle consiste en une hystérectomie et/ou une salpingo-ovariectomie associées à une exérèse de tous les foyers endométriosiques (8).

Cette chirurgie est à réserver aux cas d'endométrioses sévères rebelles à une précédente chirurgie conservatrice ou chez une femme ne désirant plus de grossesse. De plus, elle est difficile et doit être pratiquée par des chirurgiens spécialisés dans le domaine (8).

Cependant, toute chirurgie peut provoquer des saignements ou des blessures des organes de voisinage et il peut persister de minuscules foyers d'endométriose, notamment au niveau du péritoine. Une hystérectomie ou une salpingo-ovariectomie ne sont donc pas le garant d'une disparition totale des douleurs puisque la réduction du risque de récurrence par une chirurgie préventive n'est que de 0,66 %. Ainsi, il n'est pas nécessaire de proposer aux patientes de retirer chirurgicalement les ovaires ou l'utérus après la ménopause ou après ses grossesses (8,9,33).

En ce qui concerne l'infertilité, le bénéfice d'une chirurgie semble discutable dans le cadre des formes mineures et légères d'endométriose (stades I et II). *A contrario*, pour les formes modérées ou sévères (stades III et IV), l'intérêt de la chirurgie est indiscutable, même si sa place exacte dans la prise en charge n'est pas définie (8).

Que ce soit au sujet du choix du traitement médicamenteux ou de la chirurgie, la prise en charge est **personnalisée**. « On ne soigne pas de la même façon une jeune fille de 16 ans qui n'a jamais eu de rapports sexuels, une femme de 30 ans avec un projet de grossesse et une femme de 43 ans qui a eu deux enfants » (8).

1.9.3.3 Intérêt d'un traitement médicamenteux pré- ou post-opératoire ?

Deux approches existent dans le traitement de l'endométriose : le traitement médicamenteux et le traitement chirurgical. La question d'une éventuelle complémentarité entre elles se pose.

Il n'y a pas de preuve permettant de recommander systématiquement un traitement hormonal préopératoire dans le but de prévenir le risque de complication chirurgicale, de faciliter la chirurgie, ou de diminuer le risque de récurrence de l'endométriose (32).

Toutefois, un traitement hormonal postopératoire semble avoir un intérêt :

- La contraception par estroprogestatifs permet de réduire le risque de récurrence à long terme des endométrioses opérées. Il est recommandé de poursuivre cette contraception tant que la tolérance est bonne et qu'il n'y a pas de désir de grossesse ;
- Le système intra-utérin au lévonorgestrel à 52 mg diminue le risque de récurrence douloureuse et améliore la qualité de vie des patientes en postopératoire ;
- Plusieurs études ont mis en évidence une diminution des récurrences et des douleurs postopératoires ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie sous agonistes de la GnRH en postopératoire (9).

1.9.4 Suivi des patientes

Il n'existe pas de consensus sur la surveillance de l'endométriose traitée. Cependant, connaissant le risque de récurrence de l'endométriose, il conviendra de suivre sur un long terme la patiente et d'envisager une prise en charge personnalisée, en fonction de sa symptomatologie et de son désir de grossesse. De même, si dans les cas d'endométrioses asymptomatiques, une femme peut vivre sans aucun traitement particulier, la plupart du temps un suivi médical à vie est nécessaire (9,56).

Les examens non invasifs, comme l'échographie et l'IRM, sont des examens de choix dans la surveillance de cette pathologie. De plus, l'interrogatoire et l'examen clinique doivent être associés à ces derniers dans le but de rechercher des récurrences et d'analyser l'observance et l'efficacité des traitements proposés à la patiente. Par ailleurs, si la patiente est traitée par un agoniste de la GnRH, un suivi de sa DMO est indispensable (19,56,62).

L'endométriose diminue et disparaît généralement après la ménopause, mais doit tout de même être surveillée surtout quand des traitements hormonaux de substitution sont mis en place à la ménopause (56).

Enfin, un suivi psychologique est à proposer continuellement aux patientes (8).

1.9.5 Nouveaux traitements en cours de recherches

Devant la persistance des douleurs chroniques, la difficulté de trouver un traitement aux patientes en raison des contre-indications et des effets indésirables de chacun, ainsi que

l'altération de la qualité de vie des femmes due à cette pathologie, des recherches fondamentales et des études cliniques sont en cours. Plusieurs pistes sont étudiées actuellement :

- **L'élagolix** : il s'agit d'un antagoniste de la GnRH récemment autorisé aux Etats-Unis, qui semble efficace pour réduire les dysménorrhées et les douleurs pelviennes non cycliques à 3 et 6 mois, mais il est associé à des effets indésirables, notamment un syndrome climatérique, une baisse de la DMO et des céphalées ;
- **L'infliximab** : cet anticorps monoclonal anti-TNF- α est étudié mais ne paraît pas apporter de bénéfice en préopératoire sur la réduction des symptômes douloureux ou sur la réduction du volume des lésions chez les patientes ayant un nodule de la cloison recto-vaginale ;
- Les **anti-aromatases**, les **SERM** (*Selectiv Estrogen Receptor Modulators* ou Modulateurs Sélectifs du Récepteur aux Estrogènes), les **SPRM** (*Selectiv Progesteron Receptor Modulators* ou Modulateurs Sélectifs du Récepteur à la Progestérone) : ces molécules sont étudiées mais font face à un manque de données de la littérature à ce jour (9).

D'autres pistes sont étudiées mais n'apportent pas encore de preuves d'efficacité car tous les mécanismes ne sont pas élucidés. On retrouve parmi celles-ci : les anti-COX-2, une inhibition de l'angiogenèse, des inhibiteurs des MMP, l'utilisation de cellules souches, des agonistes de la dopamine ou la mélatonine (9).

Ces deux dernières molécules paraissent quelque peu saugrenues mais ont été étudiées :

- Novella-Maestre et *al.* ont montré en 2009 que l'administration d'agonistes de la dopamine entraîne une réduction du nombre d'implants endométriaux par la modulation de l'angiogenèse dans l'endométriose induite de manière expérimentale (85) ;
- Schwertner et *al.* ont montré en 2013 que la mélatonine module la douleur liée à l'endométriose et peut améliorer le sommeil. Cette idée de travail sur la mélatonine date de la fin des années 1980 où les Professeurs Huang Zi-Qiang et Ying Shui-Wang démontrent que la douleur est une sensation dont l'intensité peut varier fortement au cours de la journée (86,87).

Aussi, la gabapentine et l'amitryptiline ont un intérêt dans le traitement des douleurs pelviennes chroniques, mais n'ont pas été évaluées spécifiquement dans l'endométriose douloureuse. De même pour le phloroglucinol (*Spasfon*®), un antispasmodique, qui présente un intérêt dans les spasmes et les contractures utérines retrouvées dans la dysménorrhée (9).

Ainsi, de nouvelles pistes médicamenteuses sont possiblement à pourvoir mais des recherches et des études doivent être menées.

1.9.6 Prise en charge de l'infertilité liée à l'endométriose

La prise en charge de l'infertilité dans un contexte d'endométriose doit être globale en tenant compte non seulement des douleurs mais aussi du bilan pré-thérapeutique du couple infertile (exploration de la réserve ovarienne, du statut tubaire et des paramètres spermatiques du conjoint) et du phénotype des lésions endométriosiques. La prise en charge optimale se fait avec des équipes pluridisciplinaires comprenant des radiologues spécialisés, des gynécologues, des chirurgiens gynécologues, urologues et digestifs, des praticiens spécialisés en AMP, des praticiens de la douleur et des psychologues (21).

1.9.7 Synthèse sur la prise en charge actuelle de l'endométriose

Pour conclure, la prise en charge de cette pathologie hormono-dépendante comporte plusieurs versants : un arsenal médicamenteux suspensif et non curatif de l'endométriose (antalgiques et traitements hormonaux), un arsenal chirurgical (conservateur ou radical) et un soutien psychologique souvent nécessaire. La prise en charge doit être personnalisée et repensée fréquemment en fonction de l'évolution de la pathologie et des désirs de la patiente.

1.10 Initiatives dans le domaine de l'endométriase aujourd'hui

Aujourd'hui, une volonté d'amélioration du diagnostic et de la prise en charge des patientes atteintes d'endométriase fait surface. Des centres experts ont l'objectif de développer ceci en France, en fédérant des professionnels de santé différents et en offrant une approche multidisciplinaire aux patientes. Cette amélioration passe par :

- La formation des professionnels de santé ;
- Le développement de la recherche clinique et fondamentale ;
- La coordination des professionnels de santé experts de cette pathologie et l'homogénéisation des pratiques, *via* notamment le réseau ville-hôpital dédié à l'endométriase appelé « Resendo » ;
- La diffusion d'informations au grand public ;
- Et la facilitation de l'accès des patientes à des praticiens compétents dans cette pathologie pour limiter le retard du diagnostic et les traitements inadaptés (8).

L'endométriase est inscrite depuis 2004 dans les 100 objectifs de santé publique (52). *A fortiori*, la Communauté de Patients pour la Recherche de l'AP-HP, nommée « ComPaRe » annonce le 29 octobre 2018 le lancement de la première étude d'envergure dédiée à l'endométriase en France, la cohorte « **ComPaRe Endométriase** ». Plateforme d'accélération de la recherche médicale, ComPaRe invite toutes les patientes suivies pour une endométriase (ou une adénomyose) à participer à cette étude *via* Internet, sur le lien sécurisé <https://compare/aphp.fr/>. Les femmes répondent à des questionnaires, élaborés par des chercheurs, sur leurs symptômes, leurs traitements, leurs vécus et leurs impacts sur la vie quotidienne. L'objectif de l'étude ComPaRe Endométriase est de rassembler 5000 patientes, pour disposer d'une grande diversité de profils. A long terme, ces recherches permettront de mieux comprendre la pathologie, d'identifier ses différentes formes et si possible ses causes. Les résultats sont alors très attendus par la communauté scientifique, mais aussi les patientes (88) !

Par ailleurs, débutant son activité en mars 2009, le CHU (Centre Hospitalo-Universitaire) de Rouen a obtenu sa labellisation en 2016 par l'Agence Régionale de Santé (ARS) de Normandie, sur la proposition de la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) en tant qu'expertise pilote. Il s'agit du premier centre expert de dépistage précoce et de prise en charge pluridisciplinaire de l'endométriase. Il existe toutefois plusieurs autres équipes multidisciplinaires expertes sur le territoire national (8,89).

D'autre part, depuis 2016, un programme d'Education Thérapeutique du Patient (ETP) a été labellisé au sujet de l'endométriose et d'abord testé dans la région Occitanie. Ce programme vise à aider les patientes à vivre et gérer leur pathologie chronique au quotidien (90).

La sensibilisation du public à l'endométriose a débuté en mars 2001, à la suite d'une discussion entre trois femmes atteintes d'endométriose. Elles ont décidé d'unir leurs doutes, leurs craintes et leurs espoirs en créant la première association française de lutte contre l'endométriose « **EndoFrance** ». D'autres associations existent aussi, comme « ENDOMind », « Ensemble contre l'endométriose » ou « Mon Endométriose Ma Souffrance », mais aussi des groupes de parole sur les réseaux sociaux.

Des personnalités publiques comme Laëtitia Milot mais aussi Lorie ou Imany sont atteintes de cette pathologie et militent pour « faire sortir la maladie de l'ombre ». C'est désormais chose faite car les médias parlent de plus en plus de l'endométriose. Ceci passe par des congrès médicaux, une course à pied caritative à Paris le 18 novembre 2018 nommée « ENDORun », des émissions radiophoniques ou télévisées, une journée mondiale avec une marche contre l'endométriose le 24 mars, dont une affiche en faisant la promotion est présentée par la figure 20 (91), etc.



Figure 20 : Affiche faisant la promotion d'une manifestation contre l'endométriose. Le ruban jaune est associé à l'endométriose (91).

Récemment, l'endométriose a aussi fait parler d'elle par l'intervention de la chanteuse Lorie qui le 18 octobre 2018 a publié une lettre ouverte au Président de la République, pour lui demander la congélation de ses ovocytes en France. *De facto*, seules les formes où les ovaires sont atteints bénéficient de cette possibilité.

1.11 Conclusion partielle

L'endométriase est une pathologie gynécologique chronique, complexe et fréquente de la femme en âge de procréer, qui se définit par la présence de tissu endométrial hormonodépendant en dehors de l'endomètre.

Plusieurs théories ont été proposées pour tenter d'expliquer le processus d'installation de l'endométriase, mais aucune ne semble le justifier à elle seule. En effet, elles semblent se compléter et s'imbriquer les unes avec les autres. De plus, un état d'hyperestrogénie, d'inflammation, d'angiogenèse augmentée et de prolifération excessive, en lien avec des facteurs gynécologiques, immunologiques, cellulaires, comportementaux ou environnementaux s'insèrent dans le développement et le maintien des lésions. Celles-ci peuvent être asymptomatiques ou se manifester de façon majoritaire par des douleurs et une infertilité, alors responsables de troubles physiques, psychiques et sociaux.

Ainsi, la définition histologique de la pathologie, sa complexité, ses manifestations cliniques variées et son caractère multifactoriel occasionnent une pose tardive du diagnostic.

Aujourd'hui, les traitements médicamenteux associent des AINS à des molécules anti-gonadotropes : les contraceptifs estroprogestatifs et les progestatifs qui diminuent les taux d'estrogènes et de gonadotrophines, conduisant à une absence de pic ovulatoire et une aménorrhée ; et les agonistes de la GnRH qui agissent en amont et suppriment les sécrétions de l'axe hypothalamo-hypophysaire dans son ensemble, aboutissant aussi à une anovulation et une aménorrhée. Cet état met les lésions hors d'une stimulation estrogénique et mène à leur régression. Une alternative chirurgicale intervient aussi dans la prise en charge, qui doit être personnalisée, pluridisciplinaire et ré-évaluée au fil du temps.

Devant des thérapeutiques parfois lourdes et rarement curatives, une prise en charge **complémentaire** s'introduit. Elle semble montrer une amélioration des conditions de vie et peut être proposée en accompagnement dans la prise en charge médicale ou chirurgicale de l'endométriase.

Maintenant que nous avons explicité différents éléments de l'endométriase et posé la question des thérapeutiques complémentaires, nous allons continuer notre réflexion en réfléchissant aux potentialités de la **phytothérapie** dans le cadre de cette pathologie.

Partie 2 :

**La phytothérapie, potentielle alliée des traitements conventionnels
de l'endométriose**

Dans cette deuxième partie, nous allons étudier l'état des connaissances actuelles phytothérapeutiques et pharmacognosiques dans la prise en charge de l'endométriose. Pour se faire, nous allons d'abord procéder à un historique et quelques définitions de cette discipline ancienne. Puis, nous analyserons différentes plantes entrant dans différents axes thérapeutiques, sélectionnés en lien avec la physiopathologie de l'endométriose. Enfin, nous observerons l'effet des comportements alimentaires et d'hygiène de vie sur le développement de cette pathologie.

2.1 Intérêts de la phytothérapie dans la prise en charge des patientes atteintes d'endométriose

Avant de s'intéresser aux propriétés et aux espoirs de la phytothérapie dans l'endométriose, la définition de cette science est rappelée, ainsi que sa réglementation, en commençant par un bref historique, replaçant sa place importante dans l'Humanité depuis toujours.

Étymologiquement, le mot « phytothérapie » se compose de deux racines grecques : *phuton* et *therapeia* qui signifient respectivement « plante » et « traitement ». Pratique basée sur un savoir expérimental enrichi au fil du temps, la phytothérapie pourrait donc se définir comme étant une discipline destinée à traiter certains troubles fonctionnels et/ou certains états pathologiques au moyen de plantes, de parties de plantes ou de préparations à base de plantes (92,93).

Note : Nous précisons d'abord qu'aucune partie de ce travail n'est destinée à constituer un avis ou un traitement médical. En revanche, il met en avant certaines traditions d'utilisations qui font la richesse de notre patrimoine thérapeutique et certains faits scientifiques ont été choisis parmi d'autres devant la vaste étendue des données. Dans le même sens, l'aromathérapie et la gemmothérapie, branches de la phytothérapie n'y seront pas développées.

2.1.1 Historique de la phytothérapie

Depuis la Préhistoire, l'Homme a trouvé chez les végétaux des aliments nourrissants, mais aussi des remèdes à ses maux et il a appris à ses dépens à discerner les plantes toxiques (10).

Ces connaissances, transmises d'abord oralement, l'ont ensuite été dans les écrits et il subsiste des traces de l'emploi des plantes comme médicaments dans les plus vieilles civilisations. C'est le cas des tablettes d'argile de Nippour. Ces documents des époques

sumériennes (3000 ans avant Jésus-Christ) recensent 250 plantes médicinales dont le pavot (10).

En 1600 avant Jésus-Christ, les Egyptiens employaient plusieurs drogues décrites dans un célèbre papyrus, le *Papyrus d'Ebers*, traitant des maladies et de leurs remèdes par les végétaux, dont l'utilisation de l'aloès comme laxatif (encore utilisé aujourd'hui dans cette indication). L'étude des anciennes civilisations chinoises, hindoue ou incas montre également une connaissance poussée des plantes médicinales et toxiques (10).

Plus près de nous, le grec Théophraste (371-286 avant Jésus-Christ), dans son *Traité sur l'Histoire des plantes*, a laissé plus de 500 descriptions botaniques précises, en les classant en fonction de leur toxicité et de leur efficacité (10).

D'autre part, Dioscoride (vers 40-vers 90) voyagea en Europe, en Afrique, en Espagne et en Italie et rédigea le premier herbier en Europe. Son traité, datant de 77 puis traduit en latin au XV^{ème} siècle sous le titre de « *De Materia Medica* », inventorie 500 drogues d'origine végétale, animale et minérale. Cet ouvrage demeure l'une des principales références en Europe jusqu'à la fin du XVII^{ème} siècle et est traduit en plusieurs langues (10,93).

Chez les Romains, *Claudius Galenus*, dit Galien (131-201), que l'on considère comme le père de la pharmacie galénique, a proposé la Thériaque, un remède composé de 74 plantes, naturellement responsables d'effets indésirables (10).

Après la chute de la Rome antique, l'Europe occidentale traversa une période obscure du V^{ème} au XI^{ème} siècle, durant laquelle la magie et la sorcellerie dominèrent l'utilisation des plantes. La phytothérapie est alors rejetée et contestée par les populations. Cependant, un édit de Charlemagne (742-814), dans les *Capitulaires de Villis* (800) conseillait et encourageait la culture des plantes médicinales dans les couvents (10).

Conjointement, des traditions et des connaissances ont émergé au Proche-Orient, en Chine, en Afrique, en Australie et en Amérique. Grâce au commerce intercontinental, les connaissances et les usages des plantes ont pu être diffusés dans le monde entier. C'est ainsi que le thé, le café, le quinquina et l'ipéca ont été introduits en Europe. Par ailleurs, au Pérou, les espagnols utilisaient le coca pour augmenter le rendement des esclaves mais aussi comme un anesthésique local : l'esclavage est ainsi impliqué dans la diffusion des connaissances, du fait de son mélange de cultures (10,93).

Ensuite, l'invention de l'imprimerie vers 1440 fut une grande avancée et a permis une diffusion des connaissances complète et plus aisée (10).

Au début du XIX^{ème} siècle, les progrès en physique et en chimie permettent l'extraction et la mise en évidence des principes actifs de certains végétaux, comme la morphine de l'opium du pavot, la colchicine du colchique, la théobromine du cacao, la coumarine du mélilot, etc. La quinine, extraite de l'écorce de quinquina, se révèle relativement efficace pour soulager les crises de paludisme et sert la synthèse d'autres substances contre cette pathologie (93).

Puis, au XX^{ème} siècle, le développement et les premiers succès de la synthèse chimique entraînent le déclin des plantes médicinales... (10).

Néanmoins, depuis les années 1970, il y a un important regain d'intérêt des populations pour les « médecines douces » ou « médecines traditionnelles » ou encore « médecines parallèles » (10,92).

Ces pratiques restent très appréciées dans le monde entier aujourd'hui. Selon l'OMS, elles *« sont la somme des connaissances, compétences et pratiques qui reposent sur les théories, croyances et expériences propres à une culture et qui sont utilisées pour maintenir les êtres humains en bonne santé ainsi que pour prévenir, diagnostiquer, traiter et guérir des maladies physiques et mentales »* (94).

Pour conclure, depuis toujours et dans diverses populations, la phytothérapie est pratiquée et prospectée par l'Homme. Même si l'utilisation des plantes a été contestée durant des périodes, cette pratique reste très utilisée, choisie et recherchée par un grand nombre de civilisations.

2.1.2 Définitions

Les médicaments à base de plantes répondent à la définition de l'article L. 5111-1 du Code de la Santé Publique (CSP), et relèvent donc de la réglementation générale du médicament, à savoir : *« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique »* (95).

Dans la XI^{ème} édition de la Pharmacopée Française, *« les plantes médicinales sont des drogues végétales au sens de la Pharmacopée Européenne dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses »* (10,96).

En d'autres termes, nous pouvons dire qu'une plante médicinale est une plante dont un des organes par exemple la feuille ou l'écorce, possède des vertus curatives lorsqu'il est utilisé à un certain dosage et d'une manière précise. Nous pouvons donc définir plus communément les médicaments à base de plantes comme étant des médicaments dont les principes actifs sont exclusivement des drogues végétales et/ou des préparations à base de drogue(s) végétale(s) (10).

La liste des plantes médicinales fait partie intégrante de la Pharmacopée Française XI^{ème} édition. Elle est structurée en deux parties depuis 1995, révisées en 2005 puis en 2012 :

- Liste A : « Plantes médicinales utilisées traditionnellement » (365 plantes) ;
- Liste B : « Plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu » (123 plantes) (10).

C'est uniquement la partie de la plante inscrite à la Pharmacopée qui est médicinale. Cette liste est disponible sur le site internet de l'ANSM (www.ansm.fr).

Il est important de préciser que connaître une plante, c'est aussi être conscient de ses limites et de ses dangers car la phytothérapie n'est en aucun cas une science anodine et inoffensive. Son utilisation thérapeutique nécessite une bonne connaissance de la matière médicale (10).

2.1.3 Intérêts de la phytothérapie dans l'endométriose

Comme évoqué dans la première partie, l'endométriose est une pathologie douloureuse, altérant la qualité de vie des patientes et dont les traitements sont parfois complexes et non dénués d'effets indésirables.

En se rapprochant des associations de patientes et des groupes de parole, on peut comprendre que les traitements sont parfois mal supportés et ne répondent pas toujours aux attentes des femmes atteintes de cette pathologie. Effectivement, ces derniers n'apportent pas toujours le bénéfice espéré notamment au sujet des douleurs et de l'amélioration des conditions de vie. Ceci explique que les patientes soient sensibles aux médecines douces et recherchent d'autres moyens pour trouver un soulagement. Beaucoup en ont déjà testées, spontanément ou suivant les conseils de l'équipe médicale, en complément de leur traitement conventionnel, afin de maîtriser majoritairement leurs douleurs.

L'acupuncture, l'ostéopathie et le yoga sont trois pratiques physiques ou psychocorporelles admises dans les recommandations de 2017 concernant la prise en charge de l'endométriose, rédigées par la HAS et le CNGOF. Elles sont reconnues pour améliorer la qualité de vie des patientes ayant des douleurs liées à cette pathologie et pour les accompagner durant leur traitement (9).

D'autres alternatives physiques (la sophrologie, la réflexologie, le shiatsu, etc.) ou psychocorporelles (le magnétisme, l'hypnose, la relaxation, le reiki, etc.) existent et sont testées par les patientes.

En plus de ces pratiques non médicamenteuses, la **phytothérapie** et l'homéopathie peuvent venir s'ajouter en tant que traitement complémentaire.

Enfin, un soutien psychologique pour accompagner les patientes dans leur parcours de soin est indispensable à faire intervenir, le plus tôt possible.

Ces pratiques peuvent avoir un effet additif ou synergique et doivent toujours être en accord et discutées avec le médecin. En effet, il n'est pas question d'opposer les techniques complémentaires aux médicaments conventionnels, mais de les utiliser en supplément et pour intervenir en soutien (97).

Connaissant désormais la physiopathologie de l'endométriose, nous pouvons envisager les mécanismes par lesquels un traitement à base de plantes pourrait rétablir les fonctions de l'organe ou du tissu atteint et apporter un soulagement. Voici les axes thérapeutiques que nous allons étudier, en regard de différentes plantes :

- Excès d'estrogènes et déficit en progestérone,
- Inflammation,
- Stress oxydatif,
- Dysménorrhées,
- Prolifération excessive et défaut d'apoptose,
- Altération de la réponse immunitaire locale,
- Dérégulation des taux de MMP et TIMP,
- Et angiogénèse.

Une plante ne possède généralement pas une seule propriété cloisonnée, mais une multitude, qui s'imbriquent les unes avec les autres et sont responsables de l'activité globale.

Cinq plantes paraissent intéressantes et encourageantes dans le traitement de l'endométriose et seront détaillées par une monographie : le **gattilier**, le **curcuma**, la **grande camomille**, le **pin maritime** et le **théier**.

Les plantes non argumentées richement par des publications scientifiques seront brièvement citées dans un tableau reprenant leurs attributs potentiels dans l'endométriose.

Nous précisons d'abord qu'à l'heure actuelle, la plupart de ces utilisations de plantes est au stade de pistes de recherches et que des preuves sont encore nécessaires à apporter.

2.2 Gattilier *Vitex agnus-castus* Linné

Le gattilier (*Vitex agnus-castus*) appartient à la famille des *Lamiaceae*.

2.2.1 Dénominations et données taxonomiques

Dénominations vernaculaires (98,99) :

- Français : gattilier, arbre au poivre, agneau-chaste, poivre de moine, poivre des moines, poivre sauvage, petit poivre
- Anglais : chaste-tree, chasteberry, Abraham's balm, lilac chastetree, monk's pepper
- Synonymes : *Vitex agnus* Stokes, *Vitex integra* Medik., *Vitex latifolia* Mill., *Vitex lupinifolia* Salisb., *Vitex robusta* Lebas, *Vitex verticillata* Lam.

Pour la taxonomie de l'ensemble de ce document, la classification botanique APG (*Angiosperm Phylogeny Group*) III en date de 2009 est utilisée. Bien qu'une nouvelle version, l'APG IV, ait été établie en 2016, nous nous appuyons sur l'APG III en raison du manque de données disponibles à ce jour.

Les principaux rangs des taxons par ordre descendant sont présentés : le règne, l'embranchement ou le phylum, la classe, l'ordre, la famille, le genre et l'espèce (98).

Données taxonomiques (98,99) :

- Règne : *Plantae* (Végétal)
- Embranchement : *Tracheophyta*
- Classe : Eudicotyledones ou *Magnoliopsida*
- Ordre : Lamiales
- Famille : *Lamiaceae*
- Genre : *Vitex*
- Espèce : *Vitex agnus-castus*

2.2.2 Origine et habitat

Le gattilier est un arbuste originaire de Grèce et d'Italie. Il est rencontré sur le littoral méditerranéen aux endroits chauds, humides et inondables et de préférence dans les zones côtières rocailleuses et arides. Il est rare en France (hormis la Corse et les stations vestigiales dans les Alpes-Maritimes) et pousse en Asie Centrale (93,99,100).

2.2.3 Partie utilisée

On utilise le **fruit entier, mûr et séché** de *Vitex agnus-castus*. Ce fruit est une drupe, c'est-à-dire un fruit charnu indéhiscent, renfermant un noyau (plus rarement plusieurs). Ce noyau contient la graine, aussi appelée « amande » (99,101).

2.2.4 Description de la plante et de la drogue

Le gattilier est un arbuste à feuillage léger, à rameaux souples, pouvant atteindre jusqu'à 6 mètres de hauteur (99,100).

Les tiges sont droites, et les rameaux blanchâtres du sommet sont relativement flexibles (99,100).

Les feuilles caduques sont longuement pétiolées, opposées, palmées et divisées en cinq à sept folioles lancéolées, entières, blanchâtres et cotonneuses, pouvant atteindre 10 centimètres de long (99,101).

Les petites fleurs blanches sont regroupées en inflorescences terminales violacées courtes et denses (99,100).

La figure 21 montre les parties aériennes de *Vitex agnus-castus* (102) :



Figure 21 : Parties aériennes de *Vitex agnus-castus* (102)

Les drupes matures et séchées, présentées sur la figure 22, sont de couleur brun-noir, sphériques, et ont un diamètre de 3 à 5 millimètres. Elles sont le plus souvent incluses aux deux tiers dans une sorte de coupe constituée par les restes du calice persistant recouvert de poils gris courts et denses et dont elles ne se détachent que rarement. Le noyau est quadriloculaire et chaque loge contient une graine (93,99).



Figure 22 : Fruits séchés de *Vitex agnus-castus* (99)

2.2.5 Constituants chimiques principaux

Les fruits de *Vitex agnus-castus* renferment plusieurs constituants chimiques :

- Des monoterpènes et sesquiterpènes (huile essentielle, spathulénol),
- Des **diterpènes** (vitexilactone, vitetrifolines, rotundifurane),
- Des triterpènes (viticostérone E),
- Des flavonoïdes (**casticine**, eupatorine, pendulétine, orientine, vitexine),
- Des iridoïdes (agnuside, aucuboside),
- Et une huile à acides gras insaturés (100,101).

Les constituants chimiques principaux imputés dans l'activité gynécologique du gattilier sont les **diterpènes** et un flavonoïde, la **casticine**, dont les formules sont représentées par les figures 23 et 24 (93,99,101,104,105) :

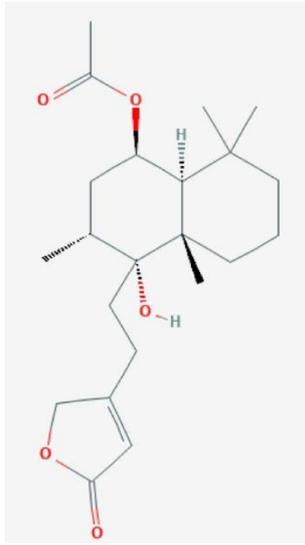


Figure 23 : Un exemple de diterpène : la vitexilactone (104)

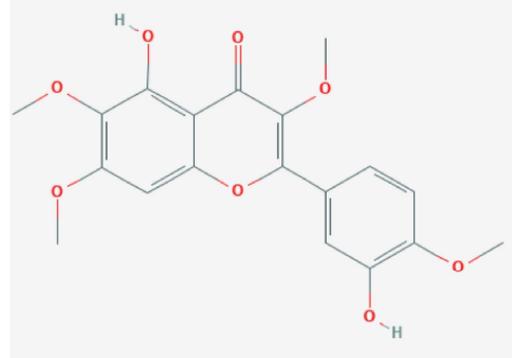


Figure 24 : Un exemple de flavonoïde : la casticine (105)

2.2.6 Propriétés pharmacologiques et mode d'action

2.2.6.1 Action hormonale

Les substances diterpéniques, comme la vitexilactone, agissent sur l'hypophyse en stimulant les récepteurs sensibles à la dopamine. Cette stimulation dopaminergique inhibe la sécrétion de prolactine par l'hypophyse et augmenterait celle de progestérone par le corps jaune (93,100,101,106–108).

La baisse de prolactine agit sur le syndrome prémenstruel, c'est-à-dire l'ensemble des troubles se manifestant avant la survenue des règles comme la tension mammaire, le gonflement pelvien, la douleur prémenstruelle, l'irritabilité et la réactivité émotionnelle (99).

Une étude de Milewicz et *al.* (1993) randomisée, réalisée en double aveugle, contre un placebo, regroupait 52 femmes souffrant d'une anomalie de la phase lutéale due à une hyperprolactinémie et a étudié l'effet du gattilier. Elles ont reçu une capsule correspondant à 20 mg de fruit séché de *Vitex agnus-castus* ou d'un placebo pendant trois mois. Leur sang a été prélevé du 5^{ème} au 8^{ème} jour et au 20^{ème} jour du cycle menstruel, avant et après les trois mois de traitement (109).

Les résultats obtenus sont significatifs. Dans le groupe recevant la capsule de *Vitex agnus-castus*, on observe :

- Une réduction de la libération de prolactine ;

- Un allongement et retour à la normale de la durée de la phase lutéale (qui était trop courte avant le traitement) ;
- Une augmentation du taux de progestérone (109).

Les conséquences d'une administration de *Vitex agnus-castus* sont donc une action hormonale dopaminergique et hypo-prolactinémisante qui va dans le sens d'une réduction du syndrome prémenstruel, d'un allongement des cycles menstruels par un allongement de la phase lutéale et d'une augmentation du taux de progestérone. Au regard de la physiopathologie de l'endométriose dans laquelle on retrouve un défaut de progestérone, ces éléments nous amènent à comprendre que cette plante a des vertus pour améliorer les symptômes de cette pathologie.

De plus, la dopamine apparaît aujourd'hui comme une molécule à l'étude dans l'endométriose ; elle serait en effet capable de diminuer le nombre d'implants endométriosiques par modulation angiogénique (Cf. 1.9.5, Novella-Maestre et al. 2009) (85).

Par ailleurs, le gattilier développe une liaison compétitive avec des récepteurs de l'estrogène, mais la traduction clinique de cet effet n'est pas encore connue et l'extrait ne modifierait pas les taux de FSH et LH (108).

La propriété hormonale du gattilier est primordiale et majeure. Au-delà de celle-ci, des actions secondaires ont été observées et seraient, de concert, intéressantes dans la prise en charge de l'endométriose. Il s'agit d'actions anti-inflammatoire, antalgique, sur la structure osseuse, le psychisme et le sommeil.

2.2.6.2 Action anti-inflammatoire

La casticine présente dans cette plante dispose d'un effet anti-inflammatoire dû à l'inhibition des cytokines et à des médiateurs bloquant la voie du NF- κ B. L'inflammation étant une caractéristique majeure de l'endométriose, contribuant aux douleurs et au développement des lésions ; sa régulation à la baisse présente un large intérêt (99).

2.2.6.3 Action antalgique

Une étude menée par Schellenberg et al. en 2001, randomisée et en double aveugle regroupait 170 femmes, pendant trois cycles consécutifs. Elle a démontré une activité clinique sur la dysménorrhée avec diminution des douleurs chez 71,4 % des femmes traitées par un extrait sec de *Vitex agnus-castus* (99).

D'autres références évoquent une activité β -endorphine like, possiblement en lien avec le récepteur μ opioïde et serait intéressante dans les manifestations douloureuses. Les endorphines sont des neuropeptides sécrétés par le complexe hypothalamo-hypophysaire lors d'activités physiques intenses, d'excitation ou de douleurs. Comme les opiacés, elles ont une capacité analgésique et procurent une sensation de bien-être (110,111).

2.2.6.4 Action sur la structure osseuse

L'association de *Vitex agnus-castus* et de magnésium aurait aussi un effet sur la structure osseuse en améliorant la teneur en ostéocalcine et phosphatases alcalines. Cet effet serait intéressant dans le cadre d'un traitement par agoniste de la GnRH où une diminution de la DMO est fortement observée et représente un effet indésirable majeur et limitant (99).

2.2.6.5 Effets psychique et neurologique

Par ailleurs, cette plante aurait un effet psychique, se rapprochant de celui de la fluoxétine, psychotrope de type inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine. Cette propriété peut sembler intéressante puisque l'endométriose est responsable d'un impact psychologique négatif. Néanmoins, cet effet devient une précaution d'emploi lors de la prise simultanée d'un autre antidépresseur et de gattilier, en raison du risque d'effet redondant et amplifié (99).

Aussi, *Vitex agnus-castus* détient une activité neurologique en augmentant la concentration sérique de mélatonine, hormone imputée dans la régulation des cycles veille/sommeil et intervenant dans la qualité du sommeil et de l'endormissement. Cette action est intéressante car les femmes atteintes d'endométriose souffrent généralement d'altérations du sommeil (99).

Par ailleurs, l'équipe de Schwertner a montré (2013) que la mélatonine est également capable de moduler la douleur de l'endométriose (86).

2.2.7 Utilisations possibles en gynécologie

Le gattilier est utilisé de façon importante dans le domaine de la gynécologie :

- Dysménorrhées par insuffisance lutéale ou excès d'estrogènes (traitement du 15^{ème} ou du 20^{ème} au 28^{ème} jour du cycle) ;

- Syndrome prémenstruel (traitement du 20^{ème} au 28^{ème} jour du cycle), pour la composante somatique et/ou psychique ;
- Métrorragie et endométriose (traitement du 20^{ème} au 28^{ème} jour du cycle) ;
- Adjuvant au traitement de l'infertilité par insuffisance du corps jaune ;
- Mastopathie, mastodynie pubertaire ou prémenstruelle (99,107).

2.2.8 Formes galéniques et posologies

Le gattilier peut être administré sous plusieurs formes, dont chacune requiert une posologie propre. Ces données sont présentées dans le tableau 3 (99) :

Formes galéniques	Posologies
Fruit en poudre ou en vrac	0,5 à 1,0 g, trois fois par jour
Extrait hydroalcoolique de fruit	30 ou 40 mg par jour
Extrait de plantes standardisé	1 à 2 cuillères à café par jour
Teinture	0,15 à 0,20 ml, trois fois par jour
Extrait sec	20 mg par jour

Tableau 4 : Formes galéniques et posologies correspondantes de *Vitex agnus-castus* (99)

Ainsi, la posologie quotidienne est fonction du produit mais devrait, selon l'EMA (*European Medicines Agency* ou Agence Européenne des Médicaments), dans sa dernière révision de la monographie du gattilier en date du 27 mars 2018, correspondre à l'équivalent de 20 mg de baies séchées par jour (110).

2.2.9 Contre-indications et précautions d'emploi

- Hypersensibilité à la substance active,
- Grossesse et allaitement (*Vitex agnus-castus* pourrait réduire la production de lait chez la femme allaitante),
- Enfant de moins de 12 ans,
- Personne prenant un agoniste ou un antagoniste dopaminergique,

- Cancer du sein ou s'il existe des prédispositions familiales à ce type de cancer,
- Troubles de l'hypophyse,
- Et les femmes engagées dans un protocole de Fertilisation *In Vitro* (FIV) doivent s'abstenir de prendre du gattilier (93,99,110,112).

Parce qu'il agit sur le système hormonal et que son usage pourrait masquer des problèmes de santé graves, par exemple un cancer de l'hypophyse, le gattilier doit toujours être utilisé sous le contrôle d'un médecin (112).

2.2.10 Toxicité et effets indésirables

Des études sur un nombre important de femmes ne montrent pas d'effet toxique. Parmi les effets indésirables (dans 1 % des cas), on note tout de même :

- Des troubles gastro-entéraux de types nausées, douleurs abdominales ou diarrhées,
- Des maux de tête,
- Des vertiges,
- Et des manifestations allergiques parfois graves avec démangeaisons et œdèmes (99,110,112).

En cas d'aggravation d'un syndrome prémenstruel, de gonflement des seins ou de troubles de la menstruation, il conviendra d'orienter la patiente chez son médecin (93,101,110).

2.2.11 Interactions possibles

Les produits à base de gattilier pourraient interagir avec les médicaments agonistes ou antagonistes dopaminergiques, les contraceptifs ou des substituts hormonaux (101).

De ce fait, il apparaît indispensable d'orienter chez son gynécologue toute patiente souhaitant prendre du gattilier en plus de son traitement, qui peut-être un contraceptif estroprogestatif, un progestatif ou un agoniste de la GnRH. En effet, ces traitements ont une action hormonale, au même titre que le gattilier. Il convient d'ajuster les posologies et les prises pour conserver un effet positif et optimal.

2.2.12 Recommandations des autorités

L'EMA considère comme « traditionnel » l'usage du gattilier pour soulager les troubles mineurs du syndrome prémenstruel. Elle recommande de l'utiliser plus de trois mois pour obtenir un effet thérapeutique optimal. Cependant, si les symptômes persistent malgré une utilisation continue plus de trois mois, l'EMA préconise de consulter un médecin. (110)

L'ESCOP (*European Scientific Cooperative On Phytotherapy* ou Coopération Scientifique Européenne en Phytothérapie) reconnaît l'usage du gattilier pour soulager le syndrome prémenstruel et les douleurs des seins associées au cycle menstruel, et dans la prise en charge des règles irrégulières ou absentes. Elle recommande un traitement de plus de trois mois pour que les effets positifs commencent à s'en faire ressentir (93).

2.2.13 Synthèse sur le gattilier

Pour conclure, les différentes propriétés pharmacologiques de *Vitex agnus-castus*, telles l'activité dopaminergique, l'augmentation de la sécrétion de progestérone, l'allongement des cycles menstruels par un allongement de la phase lutéale, l'effet anti-inflammatoire, l'effet bénéfique sur les dysménorrhées, la structure osseuse, l'humeur et le sommeil, nous amènent à comprendre ses intérêts remarquables dans la prise en charge de l'endométriose.

Le gattilier demeure une plante majeure et fondamentale possiblement utilisée en gynécologie, sous un contrôle médical, en raison de ses risques hormonaux.

Quelques spécialités contenant du gattilier sont disponibles dans les officines françaises, telles par exemple : *Gattilier Elusanes gélules*®, *Gattilier Arkopharma gélules*®, *Gattilier Nat&Form gélules*®, *Gattilier EPS extrait fluide*®, *Gattilier Herbiolys Phyto solution buvable*®, *Gattilier Iphym tisane*®, *Gattilier Phytoextract macérat*®, etc.

2.3 *Curcuma Curcuma longa* Linné

Le **curcuma** (*Curcuma longa*) appartient à la famille des *Zingiberaceae*.

2.3.1 Dénominations et données taxonomiques

Dénominations vernaculaires (98,113) :

- Français : curcuma, curcuma long, faux safran, curry, safran des Indes, safran pays, souchet des Indes, souchet de Malabar, saffran vert
- Anglais : curcuma, turmeric, turmeric root, Indian saffron
- Synonymes : *Curcuma domestica* Valetton, *Curcuma purpurascens* Blume

Données taxonomiques (98) :

- Règne : *Plantae* (Végétal)
- Embranchement : *Tracheophyta*
- Classe : *Equisetopsida*
- Ordre : Zingiberales
- Famille : *Zingiberaceae*
- Genre : *Curcuma*
- Espèce : *Curcuma longa*

2.3.2 Origine et habitat

Le pays d'origine du curcuma n'est pas clairement identifié aujourd'hui, même si on peut penser qu'il provient d'Inde. Il existe en effet une théorie établissant que le curcuma est originaire de Cochinchine (aujourd'hui représenté géographiquement par le Sud du Vietnam) et qu'il aurait été exporté dans le Nord-Est de l'Inde par des tribus Bouddhistes. Le curcuma est cultivé en Asie tropicale, en Afrique et aux Antilles. La drogue est importée de Chine, d'Inde et d'Indonésie (100,113).

2.3.3 Partie utilisée

La partie utilisée est le **rhizome** qui doit être récolté 7 à 8 mois après la plantation, quand il commence à sécher (113).

Un rhizome est une tige souterraine, plus ou moins allongée, simple ou ramifiée, horizontale ou oblique, contenant des réserves et donc hypertrophiée (5,6)

2.3.4 Description de la plante et de la drogue

Curcuma longa est une plante herbacée ou un arbuste tropical qui peut mesurer 60 à 100 centimètres de hauteur. Cette plante est vivace par un rhizome donnant naissance à une courte tige portant à la base des gaines foliaires et de très longues feuilles pétiolées, avec des lames disposées en touffes pouvant mesurer jusqu'à 1 mètre ou plus (100).

Les fleurs apparaissent au niveau du sol et possèdent 3 sépales soudés et 3 grandes pétales jaunes-roses ; elles sont généralement assemblées en épi. Elles mesurent entre 10 et 15 centimètres de long et leur pédoncule mesure 15 centimètres mais il est généralement caché par les gaines des pétioles (100).

La figure 25 est une représentation de la plante entière de *Curcuma longa* (114) :



Figure 25 : Plante entière de *Curcuma longa* (114)

Le rhizome, en figure 26, se compose de plusieurs parties. Le rhizome commercialisé est le rhizome primaire, ovale, oblong, piriforme et communément appelé « ampoule » ou curcuma « rond ». Les rhizomes secondaires sont plus cylindriques, mesurent 4 à 7 cm de long pour 1 à 1,5 cm de large et sont appelés « doigts » (100,101,115).



Figure 26 : Rhizome de *Curcuma longa* (115)

Ils sont de couleur jaunâtre à brun-jaunâtre à l'extérieur et jaune ou jaune orange à l'intérieur. Leur odeur est aromatique et leur goût est légèrement amer (100,101,115).

2.3.5 Constituants chimiques principaux

Riche en amidon, le rhizome renferme aussi :

- Des arabino-galactanes,
- Des sucres simples,
- Une huile essentielle à sesquiterpènes monocycliques,
- Des protéines,
- Des lipides,
- Et des colorants polyphénoliques appelés **curcuminoïdes**, dont
 - o La **curcumine**,
 - o Le monodesméthoxy- et bidesméthoxycurcumines
 - o Et le féruloylcaféoylméthane (101,113,116).

Le colorant majoritaire du rhizome est la **curcumine** ou diferuloyl-méthane. Ce composé polyphénolique représenté en figure 27 est responsable de l'activité anti-inflammatoire, antioxydante, modulatrice des taux de MMP, pro-apoptotique et anti-angiogénèse de *Curcuma longa* (117) :

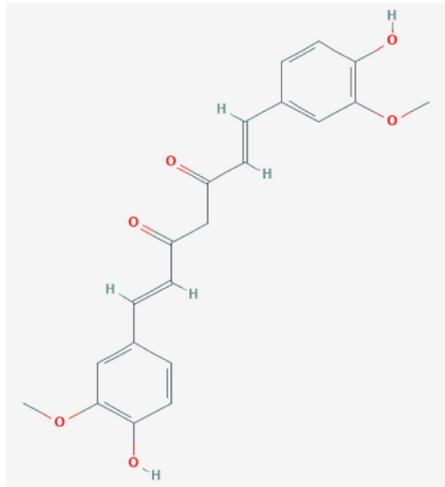


Figure 27 : Curcumine (117)

Cependant, la teneur en curcumine dans un rhizome est très faible. En effet, la curcumine ne représente qu' 1,11 % de l'ensemble des composants du rhizome (101,113,116).

2.3.6 Propriétés pharmacologiques et mode d'action

2.3.6.1 Action hormonale

L'équipe de Ying Zhang (2013) s'est intéressée à l'effet de la curcumine sur les estrogènes, que l'on sait en excès dans la physiopathologie de l'endométriose.

Il résulte de ces travaux menés sur des cellules en culture isolées que la curcumine est capable de supprimer la prolifération des cellules endométriales en réduisant le taux d'estrogènes (118).

Le graphique en figure 28 est extrait de cette étude et présente le taux d'estradiol en fonction du temps dans les cellules stromales endométriosiques (118) :

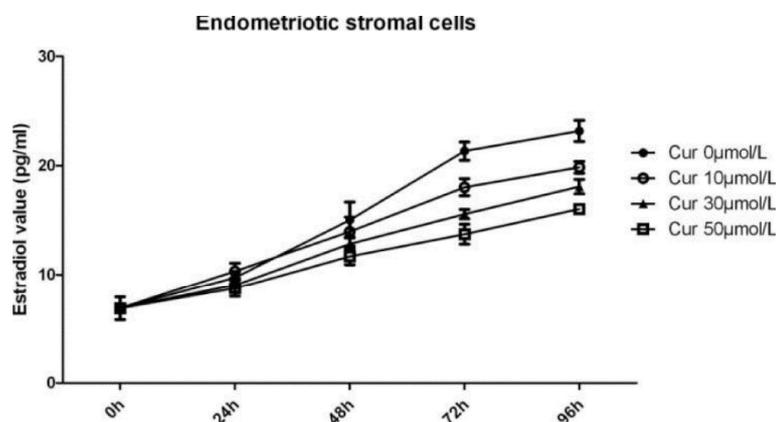


Figure 28 : Taux d'estradiol (pg/ml) en fonction du temps (h).

D'après Ying Zhang et al. dans « Curcumin inhibits endometriosis endometrial cells by reducing estradiol production » (118)

- De façon générale, le taux d'estradiol augmente avec le temps dans les cellules endométriosiques ;
- En présence de curcumine, le taux d'estradiol augmente moins rapidement dans le temps qu'en l'absence de ce principe actif ;
- Plus la concentration de curcumine est importante, plus le taux d'estradiol augmente lentement dans les cellules endométriosiques (118).

L'analyse du graphique de cette étude montre qu'un traitement par la curcumine peut réduire le taux d'estradiol dans les cellules endométriosiques (118).

De plus, il a été montré dans cette même étude qu'après l'intervention de la curcumine, le nombre de cellules endométriosiques a été réduit et que les cellules croissent plus lentement, en comparaison avec un groupe où la curcumine n'a pas été administrée (118).

Ainsi, la curcumine est capable de réduire le taux d'estrogènes dans les cellules endométriosiques et de ralentir la prolifération de ces cellules (118).

2.3.6.2 Action anti-inflammatoire

L'activité anti-inflammatoire de la curcumine est mise en évidence aussi bien sur l'inflammation aiguë que sur l'inflammation chronique. Cette activité serait notamment liée :

- A l'interaction de la curcumine sur le métabolisme de l'acide arachidonique avec inhibition de la lipoxigénase et de la COX-2 ;
- Et à une inhibition de la production de cytokines (101).

Une étude menée par Swarnakar et *al.* en 2009 a notamment étudié cette propriété anti-inflammatoire de la curcumine. Pour ce faire, une endométriose péritonéale a été induite chez des souris femelles, par transplantation de fragments d'endomètre d'une souris donneuse sacrifiée. Il est ainsi montré que la curcumine inhibe les cytokines pro-inflammatoires, notamment l'IL-1 et l'IL-6, le TNF- α et des voies de signalisation impliquées dans l'inflammation, notamment la voie du NF- κ B (32).

2.3.6.3 Action antioxydante

Cette étude a aussi montré que la curcumine est antioxydante : elle peut donc réagir avec un radical libre et le neutraliser en lui cédant un électron afin qu'il retrouve sa stabilité et

empêcher les réactions en chaîne néfastes. Dans le même temps, cette réduction du stress oxydatif tend vers une diminution de l'inflammation (25,32,101).

2.3.6.4 Action pro-apoptotique

Les travaux de Swarnakar et *al.* mettent également en évidence, en accord avec ceux de Ying Zhang et *al.* en 2013, que la curcumine diminue le volume des lésions d'endométriose de façon significative et peut induire l'apoptose de façon significative dans les cellules spécifiques, en réduisant notamment l'expression de Bcl-2. De plus, il a été montré que la curcumine stoppe la croissance cellulaire en bloquant les cellules en phase G2/M du cycle cellulaire (32,118,119).

La curcumine possède donc une activité anti-proliférative.

2.3.6.5 Action modulatrice des MMP

Par ailleurs, Swarnakar et *al.* ont démontré que la curcumine diminue l'activité des MMP-9 et augmente celles de TIMP-1. Les taux de ces protéases sont en effet dérégulés lorsqu'une endométriose s'installe, à raison d'une augmentation des MMP et d'une réduction des TIMP (Cf. 1.5.2.4). La curcumine semble capable de restaurer ces taux (32).

Plus la dose de curcumine est élevée, plus l'activité de MMP-9 chute. Cette relation montre le lien évident entre curcumine et MMP-9 (32).

Parallèlement, Jana et *al.* ont mené des études en 2012 et en 2013 au sujet de l'impact de la modulation de ces MMP par la curcumine sur l'endométriose. Il en ressort que la MMP-9 n'est pas la seule MMP modulée par la curcumine. En effet, ces études montrent que les activités de MMP-2 ou MMP-3 peuvent être modulées par la curcumine dans le sens d'une diminution dans les tissus endométriosiques tandis que TIMP sont régulés à la hausse (119,120).

Ainsi, la curcumine, par une intervention sur ces MMP et TIMP peut réguler et réduire le développement d'une endométriose (32,119,120).

Etant donné que la dégradation de la matrice extra-cellulaire constitue une des premières étapes pour la mise en place d'un nouveau système vasculaire, une dérégulation des MMP semble perturber le processus angiogénique.

2.3.6.6 Action anti-angiogénèse

En outre, la curcumine agit comme un agent anti-angiogénèse, *via* une inhibition du VEGF (et une dérégulation des MMP). Cette propriété contribue à faire régresser les lésions d'endométriase. En effet, un défaut d'approvisionnement sanguin des lésions compromet leur viabilité (32,121).

2.3.7 Formes galéniques et posologies

Le rhizome du curcuma est découpé en petits fragments, ébouillanté puis séché avant d'être réduit en poudre. Ainsi, le curcuma se présente sous forme de poudre de rhizome ou d'extraits standardisés à 95 % de curcumine. Les extraits de curcuma se prennent généralement à la dose de 200 à 400 mg par jour (93).

Cependant, en raison d'un métabolisme rapide dans le foie et la paroi intestinale, l'absorption de la curcumine chez l'Homme est très faible. Des concentrations sanguines de curcumine de l'ordre de celles utilisées dans les études citées ne peuvent pas être obtenues par voie orale chez l'Homme... nuisant aux bénéfices thérapeutiques et représentant le principal obstacle actuel de l'utilisation du curcuma (93).

Ainsi, la curcumine donne lieu à des travaux de pharmacomodulation et de formulation, visant à améliorer son efficacité et sa biodisponibilité (93).

Une étude menée par Guido et *al.* (1998) chez des rats et des hommes montre que l'administration concomitante par voie orale de pipérine, un alcaloïde présent dans certaines plantes de la famille des *Piperaceae*, dont le poivre noir (*Piper nigrum* Linné) et le poivre long (*Piper longum* Linné), augmente significativement la concentration sérique, l'absorption et la biodisponibilité de la curcumine, pendant une courte période et sans effets indésirables. Le mécanisme n'est pas encore connu avec certitude mais cet effet est probablement dû à l'absorption accrue de la curcumine et à une réduction de sa métabolisation, par l'inhibition d'enzymes hépatiques et intestinales par la pipérine (122,123).

De plus, d'autres stratagèmes seraient en cours de recherches, comme par exemple :

- La fabrication d'une nanoémulsion entre la curcumine et le polysorbate 80 (E433). Cet additif augmenterait l'absorption des curcuminoïdes ;
- La formation d'un complexe à base de curcumine sur une matrice lipidique, dont la lécithine de soja qui permettrait à la curcumine d'être mieux assimilée par l'intestin ;

- La préparation de minuscules particules de curcuma appelées « nanoparticules » ;
- L'association de curcuma avec des huiles essentielles ;
- La confection d'un mélange de poudre de curcuma avec des fibres de fenugrec. Ces fibres seraient capables de former un gel hydrocolloïde qui fermentera dans le colon et protégera la curcumine de toute dégradation dans le tube digestif. Cette technique permettrait de plus une libération prolongée de la curcumine (123).

Les stratégies les plus efficaces pour aboutir à une meilleure biodisponibilité de la curcumine ne sont pas simples à mettre en œuvre et sont coûteuses (123).

A ce jour, les bons résultats se limitent principalement à des modèles *in vitro* ou *in vivo* chez le rongeur. Ils sont encourageants mais doivent être complétés par des études pharmacocinétiques de ces nouvelles formes de curcumine (123).

2.3.8 Contre-indications et précautions d'emploi

D'abord, le curcuma est contre-indiqué chez les personnes qui ont développé des signes d'allergie à cette plante (93).

Des études ont également suggéré que la curcumine stimule la contraction de la vésicule biliaire et sa vidange. En raison du manque d'études chez l'Homme, l'usage de la curcumine est déconseillé chez les patientes ayant une obstruction des voies biliaires (calculs). De même, celles qui souffrent d'une pathologie hépatique doivent consulter un médecin avant de prendre du curcuma (93).

Par ailleurs, le curcuma à dose élevée est déconseillé en cas d'ulcère de l'estomac ou du duodénum car il risque d'augmenter l'irritation, en lien avec son effet anti-inflammatoire, inhibiteur des COX mais non sélectif des COX-2. L'inhibition de la COX-1 protectrice de la muqueuse gastrique, induit au même titre que les AINS classiques :

- Un allongement du temps de saignement,
- Des lésions de la muqueuse gastrique,
- Et une baisse de la filtration glomérulaire (93).

2.3.9 Toxicité et effets indésirables

Les effets indésirables du curcuma sont :

- Une hypersensibilité,
- Une sécheresse buccale,
- Des flatulences,
- Et des brûlures d'estomac à doses élevées (93).

Selon l'EMA, il est préférable de ne pas prendre de curcuma ni pendant la grossesse, ni pendant l'allaitement, ni chez le patient de moins de 18 ans (93).

2.3.10 Interactions possibles

Les produits contenant du curcuma peuvent interagir avec les médicaments fluidifiants du sang dans le sens d'une augmentation du risque hémorragique. La warfarine et les plantes aux propriétés anticoagulantes comme le gingembre (*Zingiber officinale* Roscoe), l'ail (*Allium sativum* Linné), le ginkgo (*Ginkgo biloba* Linné) ou le ginseng (*Panax ginseng* C.A. Mey) par exemple sont concernés par cette interaction. Ainsi, une attention particulière doit être portée aux patientes présentant des troubles de la coagulation sanguine ou étant traités par des anti-coagulants. Des ajustements de dose sont alors nécessaires et la curcumine devrait être stoppée avant une intervention chirurgicale programmée (93).

Également, les produits contenant du curcuma pourraient théoriquement interagir avec les médicaments anti-inflammatoires et majorer leurs effets (93).

Ensuite, le curcuma pourrait faire baisser la glycémie et de ce fait, avoir des effets additifs avec les antidiabétiques oraux et l'insuline, d'où une utilisation prudente chez les personnes diabétiques ou celles traitées par des médicaments hypoglycémisants (93).

Le curcuma peut aussi baisser la tension artérielle et avoir des effets additifs s'il est pris avec des médicaments antihypertenseurs (93).

Enfin, plusieurs études chez l'animal ont montré que le curcuma pourrait augmenter les effets hypocholestérolémiants des fibrates et des statines (93).

2.3.11 Recommandations des autorités

L'OMS reconnaît comme traditionnel l'usage du curcuma dans le traitement de l'arthrite, des règles douloureuses ou irrégulières, de la diarrhée et des problèmes de peau (93).

L'EMA et l'ESCOP ne recommandent et ne reconnaissent pas l'usage du curcuma dans les problèmes gynécologiques (93).

2.3.12 Synthèse sur le curcuma

Pour conclure, le curcuma nous donne beaucoup d'espoirs quant à ses diverses propriétés pharmacologiques additionnelles et complémentaires.

Les effets hormonaux, anti-inflammatoire, antioxydant, antiprolifératif, apoptotique, modulant les taux de MMP et TIMP et anti-angiogenèse jouent collectivement un rôle dans le contrôle et la régression de l'endométriose. Devant toutes ces propriétés pharmacologiques énoncées et connaissant la physiopathologie de l'endométriose, le curcuma semble être un candidat idéal.

Cependant, la faible biodisponibilité de la curcumine chez l'Homme est un paramètre pharmacocinétique limitant son utilisation. Des travaux sont actuellement en cours pour tenter d'améliorer cette biodisponibilité.

Des spécialités contenant du curcuma sont disponibles dans les officines françaises, telles par exemple : *Curcuma Arkogélules*®, *Curcuma Dayang gélules*®, *Curcuma Granions gélules*®, *Curcuma Herbesan Phyto gélules*®, *Curcuma Nat&Form gélules*®, *Curcuma Phytostandard gélules*®, *Curcuma Superdiet gélules*®, *Curcumaxx bio solution buvable*®, *Curcuma Dr Theiss solution buvable* ®, *Curcuma Biolys tisane*®, *Curcuma Iphym tisane*®

2.4 Grande camomille *Tanacetum parthenium* Linné

La grande camomille (*Tanacetum parthenium*) appartient à la famille des *Asteraceae*.

2.4.1 Dénominations et données taxonomiques

Dénominations vernaculaires (98)

- Français : Grande camomille, Tanaisie Parthénium, Tanaisie matricaire, Partenelle, Pyrèthre doré, Pyrèthre mousse
- Anglais : Feverfew, Bachelor's buttons
- Synonymes : *Chamaemelum parthenium* Linné E.H.L.Krause, *Chrysanthemum parthenium* Linné Bernh., *Dendranthema parthenium* Linné Des Moul., *Leucanthemum parthenium* Linné Godr.&Gren, *Pyrethrum parthenium* Linné Sm., *Pyrethrum persicum* Boiss., *Chrysanthemum persicum* Boiss. Nàbelek, *Pyrethrum partheniifolium* Willd., *Tanacetum partheniifolium* Willd. Sch.Bip., *Leucanthemum odoratum* Dulac, *Leucanthemum parthenium* var. *flosculosum* Cariot&St.-Lag., *Matricaria florida* Salisb., *Matricaria odorata* Lam., *Matricaria vulgaris* Gray, *Pontia matricaria* Bubani, *Pyrethrum matricaria* Vill., *Pyrethrum parthenium* var. *multiplex* N.H.F.Desp., *Leucanthemum parthenium* var. *dicsoideum* auct.

Données taxonomiques (98)

- Règne : *Plantae* (Végétal)
- Embranchement : *Tracheophyta*
- Classe : Eudicotyledones ou *Magnoliopsida*
- Ordre : Asterales
- Famille : *Asteraceae*
- Genre : *Tanacetum*
- Espèce : *Tanacetum parthenium*

2.4.2 Origine et habitat

La grande camomille est originaire d'Asie Mineure et est assez commune dans les endroits non cultivés d'Europe, c'est-à-dire des terres trop dures, rocailleuses ou trop pentues. On retrouve cette plante dans toute la France (101,124).

2.4.3 Partie utilisée

Les **parties aériennes** de cette plante sont utilisées en phytothérapie (101).

2.4.4 Description de la plante et de la drogue

La grande camomille est une plante vivace qui peut atteindre 70 à 80 centimètres de haut, à tige dressée presque glabre, très rameuse et très feuillée (124).

Les feuilles sont pubescentes et pennatiséquées avec 3 à 6 paires de segments larges et oblongs (124).

Les capitules sont disposés en corymbes sur un axe floral de 2 à 13 centimètres de long. Sur le réceptacle, sont fixés deux types de fleurs :

- Sur le disque central, se trouvent les fleurs tubulées ;
- A la périphérie, se trouvent les fleurs ligulées (124).

Le fruit est un akène de 1 à 1,5 millimètres gris brun (124).

La figure 29 montre la plante entière (a), les fleurs (b) et les feuilles (c) de *Tanacetum parthenium* (124) :



Figure 29 : Plante entière (a), fleurs (b) et feuilles (c) de *Tanacetum parthenium* (124)

2.4.5 Constituants chimiques principaux

Le principe actif de la grande camomille intervenant dans l'endométriose est une lactone sesquiterpénique, le **parthénolide**, dont la molécule est présentée en figure 30 (101,124,125) :

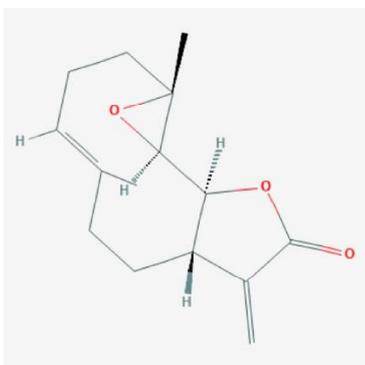


Figure 30 : Parthénolide (125)

La teneur en cette lactone varie :

- En fonction du cycle végétatif : elle est maximale au moment de la floraison ;
- Selon l'organe : le parthénolide est concentré dans les sommités fleuries (1,38 %) et les glandes situées sous les feuilles en croissance (0,95 %), il est peu abondant dans les tiges (0,08 %) et quasiment absent des racines (0,01 %) (101,124).

Certaines variétés seraient particulièrement riches en parthénolide, comme par exemple *Tanacetum parthenium* var. *floculosum* Linné (101).

Par ailleurs, dans cette plante, on note aussi la présence :

- De flavonoïdes dans les vacuoles,
- D'esters méthyliques de flavanols lipophiles sur les épidermes des fleurs et des feuilles,
- Et d'une huile essentielle dans les feuilles, responsable de l'odeur forte de cette plante (101).

2.4.6 Propriétés pharmacologiques et mode d'action

2.4.6.1 Action anti-inflammatoire

Le parthénolide est une lactone sesquiterpénique capable de réduire les lésions et les symptômes de l'endométriose en modulant l'environnement inflammatoire (101,124,126).

Une étude réalisée par Takai et *al.* (2013) a évalué les effets du parthénolide sur les cellules endométriosiques humaines et les lésions d'endométriose murine. Pour ces travaux, 20 femmes atteintes d'endométriose ont été recrutées et 30 souris dont une endométriose a été induite ont été utilisées. Il en résulte que le traitement avec le parthénolide réduit les expressions de médiateurs inflammatoires comme l'IL-8, le TNF- α , la COX-2 et donc les prostaglandines (127).

De plus, les chercheurs ont remarqué que le parthénolide a réprimé le développement de l'endométriose. En effet, des lésions de plus petite taille avec une surface et un poids diminués ont été observées (127).

Par ailleurs, d'autres études ont été menées sur ce principe actif présent dans la grande camomille. Les chercheurs s'accordent pour dire que cette molécule a la capacité d'inhiber la libération des enzymes impliquées dans les phénomènes inflammatoires, la synthèse des prostaglandines et la voie du NF- κ B (101,124).

Même si l'action anti-inflammatoire de la grande camomille reste majoritaire, d'autres propriétés, conjointement intéressantes dans la prise en charge de l'endométriose, lui ont été accordées, dont une action pro-apoptotique et anti-angiogénèse.

2.4.6.2 Action pro-apoptotique

Le parthénolide peut jouer un rôle intéressant dans le contrôle de la prolifération cellulaire. *De facto*, cette molécule peut moduler l'expression des protéines de la famille Bcl-2 et favoriser l'apoptose cellulaire (126).

2.4.6.3 Action anti-angiogénèse

En 2008, l'équipe de Kong et *al.* a étudié le parthénolide et lui a attribué une intervention intéressante dans la prise en charge de l'endométriose. En effet, cette molécule aurait une action anti-angiogénèse par une régulation négative du VEGF (128).

2.4.7 Formes galéniques et posologies

La grande camomille est indiquée dans le cadre des règles douloureuses et des migraines cataméniales. Son utilisation dans la migraine est connue depuis longtemps et bien documentée. Un travail la confirme en 1980 par une étude en double aveugle (124).

Les parties aériennes, entières ou fragmentées, sont séchées. Elles contiennent au minimum 0,2 % de parthénolide (101,124).

La posologie est de 200 mg d'extrait sec de grande camomille deux fois par jour, pendant plusieurs mois (129).

2.4.8 Contre-indications

L'utilisation de la grande camomille est contre-indiquée :

- En cas d'allergie aux plantes de la famille des *Asteraceae* ;
- Chez l'enfant de moins de 15 ans ;
- Et chez la femme enceinte ou allaitante (101,124).

2.4.9 Toxicité et effets indésirables

La toxicité à court et à long terme de la grande camomille a faiblement été étudiée. Les données recueillies au cours des essais cliniques et du suivi des consommateurs ne font pas apparaître plus d'effets indésirables dans les groupes traités que les groupes recevant le placebo (101,124).

Pour différents auteurs, il existerait néanmoins un risque d'ulcération buccale, en cas de mastication des feuilles, et de troubles digestifs (101,124).

Enfin, comme beaucoup d'*Asteraceae* à lactones sesquiterpéniques, la plante et ses produits peuvent être à l'origine de manifestations allergiques, du type de dermatites de contact, responsables de dermatites papuleuses ou de conjonctivites (101,124).

2.4.10 Interactions possibles

L'administration de *Tanacetum parthenium* est déconseillée avec les anticoagulants et les antiagrégants plaquettaires. En effet, un risque de potentialisation de ces effets est à appréhender (101,124).

2.4.11 Recommandations des autorités

En France, l'ANSM (1998) admet qu'il est possible de revendiquer, pour les parties aériennes de *Tanacetum parthenium*, les indications thérapeutiques suivantes par voie orale :

- Prévention des céphalées
- Et traitement des règles douloureuses.

La grande camomille ne fait pas l'objet d'une monographie de l'EMA. Elle est proposée par l'ESCOP en prévention des crises migraineuses seulement.

2.4.12 Synthèse sur la grande camomille

Pour conclure, la grande camomille montre des intérêts dans la prise en charge de la pathologie endométriosique. En effet, des études ont montré que cette plante module l'environnement inflammatoire, permettant une diminution des lésions et des symptômes. De plus, des effets pro-apoptotique et anti-angiogénique s'ajoutent et complètent son action anti-endométriose.

Cette plante est encore peu connue et nécessiterait des études complémentaires pour son utilisation reconnue en gynécologie.

Quelques spécialités contenant de la grande camomille sont disponibles dans les officines françaises, telles par exemple : *Grande Camomille Elusanes gélules*®, *Grande Camomille Superdiet gélules*, *Grande Camomille EPS extrait fluide*®, *Grande Camomille Herbiolys Phyto solution buvable*®, *Grande Camomille Iphym tisane*®.

2.5 Pin maritime *Pinus pinaster* Aiton

Le pin maritime (*Pinus pinaster*) appartient à la famille des *Pinaceae*.

2.5.1.1 Dénominations et données taxonomiques

Dénominations vernaculaires (98) :

- Français : Pin maritime, Pin mésogéen, pin des Landes, pin de Bordeaux, pin de Corse
- Anglais : Cluster pine, Maritime Pine
- Synonymes : *Pinus pinaster* var. *minor* Loisel., *Pinus pinaster* subsp. *minor* Loisel. Arcang., *Pinus pinaster* var. *minor* Loisel. Rouy. *Pinus maritima* Poir.

Données taxonomiques (98) :

- Règne : *Plantae* (Végétal)
- Embranchement : *Tracheophyta*
- Classe : *Pinospida*
- Ordre : Pinales
- Famille : *Pinaceae*
- Genre : *Pinus*
- Espèce : *Pinus pinaster*

2.5.2 Origine et habitat

Le pin maritime est un arbre originaire des Landes de Gascogne, de Corse et des Corbières. Il préfère les sols acides et apprécie l'air humide des milieux marins (130).

Le pin maritime est présent sur la majeure partie de la France métropolitaine, à l'exception de la Savoie et de la Picardie (130).

2.5.3 Partie utilisée

En phytothérapie, on utilise l'**écorce** de *Pinus pinaster* (101).

2.5.4 Description de la plante et de la drogue

Le pin maritime est un arbre qui peut atteindre 30 mètres de haut, qui arrive à maturité vers 40 ou 50 ans et qui peut vivre jusqu'à 500 ans (101).

Le tronc du pin maritime présente des courbures en différents sens et les aiguilles, épaisses et rigides, sont groupées par deux (101).

La figure 31 montre une image de pin maritime ainsi que ses aiguilles caractéristiques (131) :



Figure 31 : Pinus pinaster et ses aiguilles groupées par deux (131)

La partie utilisée en thérapeutique, l'écorce, est gris pâle chez les sujets jeunes, devient rougeâtre puis rougeâtre-noir au fil de l'âge. Épaisse, elle se crevasse avec les années. Les rhytidomes, c'est-à-dire la partie morte de l'écorce du tronc et des branches maîtresses de l'arbre âgé se crevasent en s'exfoliant, forment des grandes écailles et sont montrés en figure 32 (101,132) :



Figure 32 : Rhytidomes de Pinus pinaster (132)

2.5.5 Constituants chimiques principaux

L'extrait aqueux standardisé d'écorce de pin maritime possède un brevet américain et est appelé **Pycnogenol®**. Il renferme :

- Des acides-phénols : parmi lesquels l'**acide férulique** et l'**acide caféique**, dont les structures sont représentées en figure 33. Ces principes actifs jouent un rôle dans l'activité pharmacologique anti-endométriologique (133,134) :

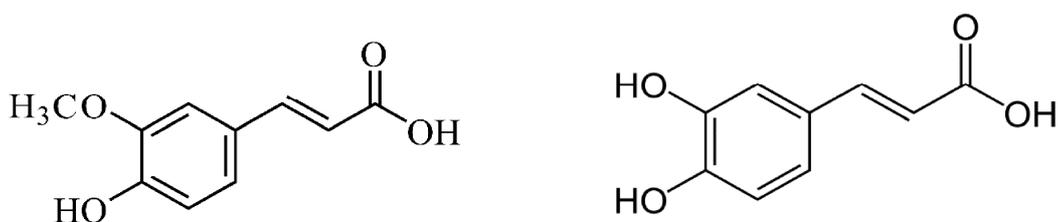


Figure 33 : Acide férulique et acide caféique (133,134)

- De la taxifoline,
- Des flavanols (catéchol, épicatechol)
- Et des oligomères proanthocyanidoliques (135).

Ces derniers, aussi appelés OPC ou Oligomères ProanthoCyanidiques ou ProanthoCyanidols ou ProanthoCyanidines, appartiennent à la famille moléculaire des polymères de flavonoïdes et sont fortement impliqués dans l'activité pharmacologique de *Pinus pinsater* (136).

Les deux groupes majeurs de proanthocyanidines sont les procyanidines et les prodelphinidines :

- Les monomères constitutifs des procyanidines sont la **catéchine** et l'**épicatechine**, dont les structures moléculaires sont présentées en figure 34 (136) ;

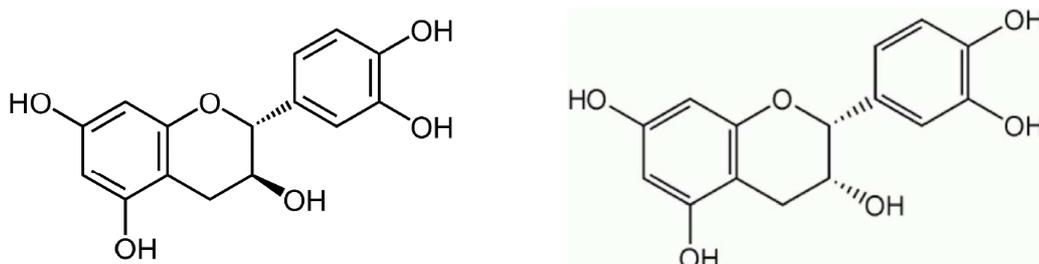


Figure 34 : Catéchine et épicatechine (136)

- Les monomères constitutifs des prodelphinidines sont la **gallocatéchine** et l'**épigallocatéchine**, dont les structures moléculaires sont présentées en figure 35 (137,138) :

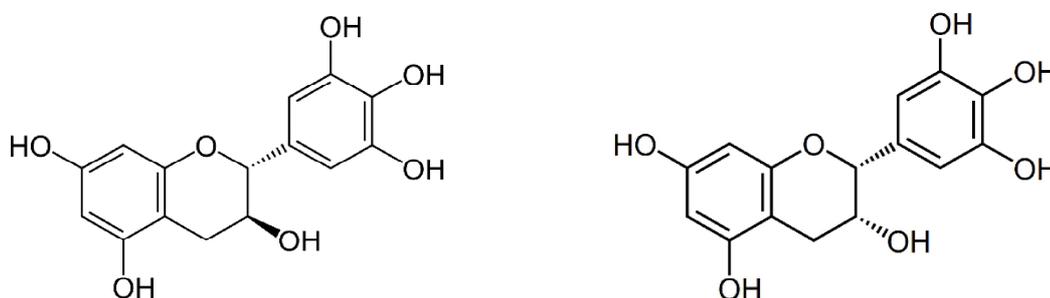


Figure 35 : Gallocatéchine et épigallocatéchine (137,138)

2.5.6 Propriétés pharmacologiques et mode d'action

2.5.6.1 Action anti-inflammatoire

Schäfer et *al.* ont montré en 2006 que les OPC sont des substances qui occasionnent une activité anti-inflammatoire chez l'Homme. En effet, après la prise orale d'extrait d'écorce de pin maritime, l'activité enzymatique des COX-2 dans les échantillons sériques de volontaires humains était inhibée. Dans cette étude, il est aussi montré que les composés sont biodisponibles très rapidement après administration par voie orale (139).

De plus, les OPC seraient capables d'inhiber l'expression de la lipoxigénase et des voies de signalisation inflammatoire mettant en jeu NF- κ B. On observe également une inhibition de l'expression de l'IL-1, impliquée dans la synthèse des prostaglandines inflammatoires mais aussi dans la formation de fibrose et d'adhésion, *via* la déposition de collagène et de fibrinogène. Ces activités anti-inflammatoires et compromettant le phénomène d'adhésion portent un intérêt dans la lutte contre le développement de l'endométriose (65,140,141).

2.5.6.2 Action antioxydante

Pour renforcer la manifestation anti-inflammatoire du Pycnogénol®, ce composé est lui-même antioxydant : il va pouvoir empêcher les réactions en chaîne néfastes et piéger les radicaux libres (65).

2.5.6.3 Action antalgique

D'autre part, une étude menée par Kohama et *al.* en 2007 démontre que le Pycnogenol® a des effets supprimeurs sur plusieurs symptômes de l'endométriose, sans lien avec le cycle menstruel ni les concentrations hormonales d'estrogènes. Ces symptômes sont notamment :

- La dysménorrhée,
- Les douleurs pelviennes,
- La sensibilité du pelvis,
- Et les indurations pelviennes (65).

La réduction de ces symptômes pourrait être liée à l'action combinée des différents constituants présents dans le Pycnogenol®. Il s'avère particulièrement que deux acides phénols, l'**acide férulique** et l'**acide caféique** ont un effet spasmolytique sur l'utérus (65).

Parallèlement, une étude réalisée en 2013 par Maia et *al.* a recherché les effets du Pycnogenol® sur les scores de douleur chez des patientes atteintes d'endométriose qui utilisent des contraceptifs oraux combinés contenant du gestodène (progestatif de 3^{ème} génération) ou de la drospirénone (progestatif de 4^{ème} génération). Les scores de douleur ont été déterminés à l'aide d'une EVA avant et après trois mois de traitement (142).

Il ressort de ces travaux que l'administration concomitante de Pycnogenol® avec la contraception estroprogestative diminue significativement le score de douleur après trois mois de traitement, peu importe le progestatif. Ainsi, le Pycnogenol® augmente l'efficacité antalgique des contraceptifs estroprogestatif (142).

Par ailleurs, dans une autre étude, Suzuki et *al.* en 2008, recrutent 116 femmes âgées de 18 à 48 ans et les suivent pendant cinq cycles menstruels. L'utilisation d'AINS n'est pas interdite mais les chercheurs ont demandé aux femmes de noter leur consommation (143).

Il résulte de cette étude que la prise de 60 mg par jour de Pycnogenol® durant deux cycles réduit le recours aux analgésiques. De plus, l'effet analgésique du Pycnogenol® augmente avec la durée de la supplémentation et les bénéfices persistent même après l'arrêt du traitement (143).

Ainsi, concernant la symptomatologie douloureuse, il apparaît alors que le Pycnogenol® soit un composé intéressant. En effet, son administration permet de réduire la dysménorrhée, d'augmenter l'efficacité antalgique des contraceptifs estroprogestatifs et de diminuer le recours aux antalgiques, notamment les AINS.

2.5.6.4 Action pro-apoptotique

Enfin, l'équipe de Kohama et *al.* a aussi montré que le Pycnogenol® est capable de réduire la survie cellulaire et d'induire une apoptose dans les cellules endométriales, cellules proliférant rapidement (65).

2.5.7 Formes galéniques et posologies

On utilise l'écorce de pin maritime par le biais d'extraits standardisés. La dose usuelle est de 30 à 200 mg d'extrait d'écorce de pin maritime standardisé en oligomères proanthocyanidoliques par jour (144).

Néanmoins, la posologie diffère selon les indications. Pour les troubles menstruels, la dose correspond à 60 mg par jour, le matin et pour entretenir les défenses antioxydantes, cette dose est de 50 mg par jour (144).

Une prise matinale de 60 mg de Pycnogenol® semble correspondre aux bénéfices attendus dans l'endométriose.

2.5.8 Contre-indications

L'écorce de pin maritime est contre-indiquée :

- Chez les femmes enceintes ou allaitantes,
- Chez les enfants,
- Chez les personnes sous anticoagulants,
- Et chez les personnes hypotendues (144).

2.5.9 Toxicité et effets indésirables

A ce jour, aucun effet secondaire n'a été rapporté quant à l'utilisation de cette plante (144).

2.5.10 Interactions possibles

Au vu de ses contre-indications, on appréhende les interactions possibles du pin maritime avec les médicaments anticoagulants ou utilisés dans le traitement de l'hypertension

artérielle, avec lesquels une redondance d'effet conduirait à un risque hémorragique ou d'hypotension important (144).

2.5.11 Recommandations des autorités

L'écorce de pin maritime ne figure pas à la Note explicative de 1998 de l'ANSM, et n'est pas recommandé par les autorités françaises ou européennes à ce jour.

2.5.12 Synthèse sur le pin maritime

Pour conclure, l'activité antalgique de l'écorce de pin maritime justifie son intérêt dans la prise en charge de l'endométriose.

Par ailleurs, les effets anti-inflammatoire, antioxydant et pro-apoptotique de l'écorce de pin maritime complètent son activité.

A ce jour, malgré plusieurs études, cette alternative thérapeutique n'est pas recommandée dans l'endométriose par les autorités et des extraits d'écorce de pin maritime ne sont pas commercialisés. Des études et des recherches supplémentaires s'avèrent essentielles.

2.6 Théier *Camellia sinensis* Linné

Le théier (*Camellia sinensis*) appartient à la famille des *Theaceae*.

2.6.1 Description et données taxonomiques

Dénominations vernaculaires (98) :

- Français : Thé, Thé vert
- Anglais : Tea plant, Tea shrub, Tea tree
(Ne pas confondre avec *Melaleuca alternifolia*, source de l'huile essentielle de Tea tree)
- Synonyme : /

Données taxonomiques (98) :

- Règne : *Plantae* (Végétal)
- Embranchement : *Tracheophyta*
- Classe : Eudicotyledones ou *Magnoliopsida*
- Ordre : Ericales
- Famille : *Theaceae*
- Genre : *Camellia*
- Espèce : *Camellia sinensis*

2.6.2 Origine et habitat

Le théier est originaire des forêts asiatiques pluvieuses (Chine, Laos, Thaïlande, Vietnam) et est actuellement cultivé en Inde, en Chine, au Sri-Lanka, au Kenya, en Turquie ou en Argentine (101).

2.6.3 Partie utilisée

La **feuille jeune**, non fermentée, soumise à une dessiccation rapide à chaud, puis séchée de *Camellia sinensis* est utilisée en phytothérapie (101).

2.6.4 Description de la plante et de la drogue

Spontané, le théier est un petit arbre de 5 à 10 mètres de hauteur, très rameux (101).

Les fleurs, solitaires ou par deux ou trois, sont régulières à six ou neuf pétales blancs. La feuille de thé vert est de couleur verte grisâtre, généralement roulée sur elle-même. Les bords des trois quarts supérieurs du limbe présentent des dents composées d'un coussinet portant une pointe noirâtre recourbée. Les feuilles sont persistantes, molles et duveteuses lorsqu'elles sont jeunes ; coriaces et presque glabres lorsqu'elles sont âgées (101).

La figure 36 représente la plante entière de *Camellia sinensis* (145) :



Figure 36 : Plante entière de *Camellia sinensis* (145)

2.6.5 Constituants chimiques principaux

La feuille de théier non fermentée contient :

- Des protéines,
- Des acides aminés,
- Des glucides,
- De l'acide ascorbique,
- Des vitamines du groupe B,
- Du fluor,
- Des bases puriques principalement représentées par la caféine, la théophylline et la théobromine,

- Des hétérosides d'alcools terpéniques dont l'hydrolyse libère des constituants qui contribuent à l'arôme de l'infusion,
- Et des polyphénols flavonoïdes, dont des **catéchines** (en particulier, l'**EpiGalloCatéchine-3-Gallate**, dite **EGCG**), des théaflavines, des théarubigines, etc. (101).

L'EGCG est le principal composé montrant un intérêt dans l'endométriose. Sa structure est présentée en figure 37 (146) :

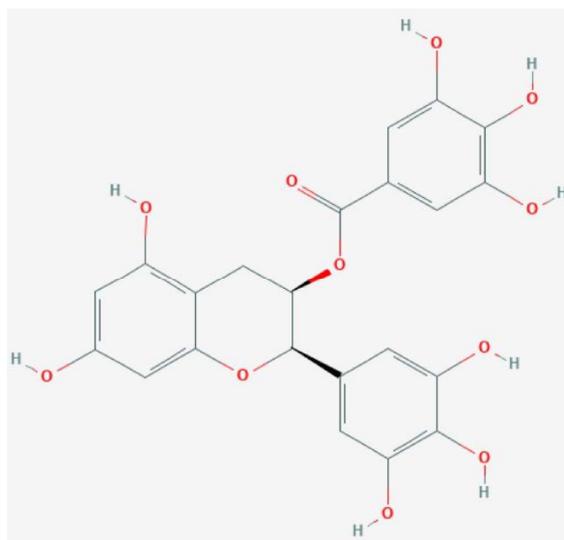


Figure 37 : Epigallocatechine-3-gallate EGCG (146)

Une feuille de thé vert déshydratée contient 0,5 à 10 % de caféine et de 15 à 30 % de catéchines, parmi lesquelles 50 à 75 % d'EGCG (101).

2.6.6 Propriétés pharmacologiques et mode d'action

2.6.6.1 Action antioxydante

L'EGCG est une substance antioxydante, qui peut ainsi protéger les cellules des agressions chimiques. Cette première propriété a été montrée dans le cadre d'une étude sur l'endométriose en 2013 par l'équipe de Wang *et al.* (147).

2.6.6.2 Action pro-apoptotique

Aussi, les équipes de Xu *et al.* en 2009 et Wang *et al.* en 2013 ont montré que l'apoptose est régulée à la hausse dans les lésions endométriosiques, après administration de *Camellia sinensis* (147,148).

2.6.6.3 Action modulatrice des MMP

De façon anecdotique, l'équipe de Xu et *al.* a montré en 2011 que les MMP-9 voient leur expression diminuée au cours d'un traitement par EGCG. Cette action participerait au rétablissement de l'équilibre des MMP et TIMP et interviendrait dans la régression de la pathologie (149).

2.6.6.4 Anti-angiogénique

En plus de ces actions antioxydante, pro-apoptotique et modulatrice de MMP-9, l'EGCG issu du théier possède une puissante propriété anti-angiogénique, démontrée par plusieurs études.

L'administration d'EGCG inhibe significativement le développement de l'angiogenèse dans les tissus endométriosiques, menant à une diminution de la taille des lésions et de la densité des micro-vaisseaux. Cette propriété a été montrée par Xu et *al.* en 2009 et en 2011 puis reprise par Wang et *al.* en 2013 et Rashidi et *al.* en 2017 (147–150).

En 2008, l'équipe de Laschke et *al.* confirme cette idée mais apporte en plus la notion que l'EGCG inhibe la perfusion sanguine dans les lésions endométriosiques de façon sélective, c'est-à-dire sans affecter le développement des vaisseaux sanguins dans les autres tissus ou organes (151).

Sur le plan moléculaire, l'EGCG peut inhiber l'activation, la prolifération, l'expression et la signalisation du VEGF et de son récepteur dans les lésions. Cette propriété a été montrée par Xu et *al.* en 2009, puis affirmée en 2011, et confirmée par Rashidi et *al.* en 2017 (148–150).

Conjointement, ces études ont montré que l'administration d'EGCG induit une régression de la taille et du poids des lésions endométriosiques, affirmation confirmée par histologie au cours des travaux de Laschke et *al.* en 2008 (148,149,151).

Ainsi, agir sur l'angiogenèse semble un axe thérapeutique intéressant et encourageant. Il existe en effet aujourd'hui un intérêt croissant concernant cette angiogenèse dans la physiopathologie de l'endométriose, qui serait un facteur clé du développement et du maintien des lésions.

2.6.7 Formes galéniques et posologies

Une tasse de thé vert (250 ml) correspond à l'infusion d'environ 2,5 g de feuilles de thé.

Trois tasses de feuilles de thé vert infusées par jour exerceraient un effet protecteur comme antioxydant et anti-angiogénique. Une tasse de thé apporte environ 50 mg de caféine et 80 à 100 mg de polyphénols (93,152).

2.6.8 Contre-indications et précautions d'emploi

La consommation de théier ne détient pas de contre-indications absolues mais nécessite un avertissement du consommateur et du professionnel de santé, devant ses nombreuses précautions d'emploi, en raison de sa teneur en caféine.

Premièrement, le thé vert peut être responsable de nervosité, d'insomnie, de palpitations, d'agitation ou d'anxiété. Il est donc préférable de ne pas prendre de thé dans les heures qui précèdent le coucher. De même, les personnes souffrant de troubles cardiaques, d'hypertension artérielle, d'insomnie ou de troubles anxieux doivent limiter leur consommation de thé (93).

D'autre part, le thé vert stimule la production d'acide gastrique. Il conviendra aux patientes souffrant d'ulcère gastrique d'également limiter leur consommation de thé (93).

Le thé vert peut aussi amplifier une inflammation intestinale : son emploi est à déconseiller aux patientes atteintes d'inflammation de ces organes (93).

Par ailleurs, le rôle de la caféine dans l'augmentation du risque de fractures et dans la diminution de la fixation du calcium dans l'organisme est aujourd'hui connu. Ainsi, les patientes souffrant d'ostéoporose devront limiter leur consommation de thé (93).

La caféine est en outre responsable d'une augmentation de l'excrétion du calcium par les reins et d'une élévation de la pression artérielle. Ces deux éléments mettent le rein en souffrance. La consommation de thé est donc à limiter chez les patientes souffrant de problèmes rénaux comme une insuffisance rénale fonctionnelle ou organique (93).

Les personnes diabétiques doivent également éviter de consommer de grandes quantités de thé ou de caféine, car il semble que cette dernière entraîne une augmentation de la glycémie (93).

Enfin, les femmes enceintes et allaitantes doivent limiter leur consommation de caféine à moins de 200 mg par jour, car celle-ci passe dans le sang du fœtus et le lait (93).

2.6.9 Toxicité et effets indésirables

Les principaux effets secondaires du thé vert sur le système digestif (irritations de l'estomac, diarrhées, nausées, vomissements ou douleurs abdominales) et sur le système nerveux central (étourdissements, insomnie, agitation, tremblements) sont connus (93,153).

Aussi, la caféine augmente l'élimination de cations dans les urines, notamment le calcium et le magnésium. Ceci peut provoquer des carences et peut impliquer une surveillance particulière (93).

Par ailleurs, dans un rapport publié en 2012 intitulé « *Evaluation des risques liés à l'utilisation des produits de santé à des fins d'amaigrissement* », l'ANSM évoque une enquête de pharmacovigilance menée en 2003 et conclu à un risque probable de toxicité hépatique, parfois grave, des extraits hydro-alcooliques de feuilles de thé vert. Ainsi, les patients présentant des douleurs abdominales et/ou des troubles hépatiques se manifestant par une jaunisse ou une coloration foncée de l'urine à la suite de la consommation de théier doivent consulter un médecin (153).

2.6.10 Interactions possibles

La caféine contenue dans le théier peut interagir avec de nombreuses substances, rendant délicate son utilisation.

Tout d'abord, les antibiotiques de la famille des quinolones (ciprofloxacine, enoxacine, norfloxacine) ainsi que les hormones féminines et les pilules contraceptives augmentent la concentration plasmatique de caféine par diminution de son métabolisme hépatique et exposent à une augmentation de ses effets indésirables.

- En cas de mise en place d'une antibiothérapie, l'utilisation de *Camellia sinensis* sera arrêtée la durée du traitement ;
- Les hormones féminines et les pilules contraceptives sont utilisées dans la prise en charge médicamenteuse de l'endométriose. Il conviendra alors de faire intervenir un médecin, pour subordonner et ajuster les posologies, si une thérapie complémentaire par

Camellia sinensis est envisagée. De même si un des traitements est arrêté, un ajustement posologique s'avèrera nécessaire.

L'alcool est aussi capable de ralentir l'élimination de la caféine (93).

De plus, la caféine contenue dans le thé peut augmenter l'action des médicaments et des plantes aux propriétés anticoagulantes, comme le gingembre (*Zingiber officinale* Roscoe), l'ail (*Allium sativum* Linné), le ginkgo (*Ginkgo biloba* Linné) ou le ginseng (*Panax ginseng* C.A. Mey). *A contrario*, le thé vert contient une quantité non négligeable de vitamine K. Consommé en grande quantité, il pourrait s'opposer aux effets de la warfarine, principe actif anticoagulant anti-vitamine K. Ainsi, la consommation de théier pourrait perturber l'équilibre de cette vitamine K, justifiant une surveillance accrue dans le cadre d'une utilisation concomitante de ces substances (93,154).

En outre, les tanins contenus dans le thé peuvent diminuer l'absorption du fer ou de l'acide folique par l'intestin. Il est alors recommandé de consommer le théier à distance des repas ou de la prise de suppléments de fer ou d'acide folique (93).

Les produits contenant de la caféine ne doivent pas être associés avec le bigaradier ou oranger amer (*Citrus aurantium* Linné), en raison d'une augmentation du risque d'accident cardiaque. En effet, cette espèce contient un proto-alcaloïde dans ses fruits nommé synéphrine. Celui-ci pourrait, entre autres, modifier l'effet inhibiteur qu'exerce la caféine sur la sensibilité du baroréflexe. Hansen et *al.* (2002) ont montré, lors d'une étude de 28 jours chez le rat, que les effets cardiovasculaires faibles de la synéphrine seule sont exacerbés lors d'administration concomitante de caféine (93,155).

Enfin, le thé favorise la dépendance à la nicotine du tabac (93).

Ainsi, si la patiente reçoit, en plus d'un traitement complémentaire par *Camellia sinensis*, une ou plusieurs des différentes thérapeutiques ou substances citées, un ajustement posologique et une information éclairée et adaptée dans le cadre d'une consultation médicale s'avèrent indispensables. Ces différentes interactions entre les principes actifs du théier et les médicaments sont importantes à prendre en compte. Le théier, malgré son utilisation commune, n'est pas une plante anodine et son utilisation se doit d'être étudiée, analysée et correctement mise en place, au regard des autres traitements de la patiente.

2.6.11 Recommandations des autorités

L'EMA ne recommande l'usage de *Camellia sinensis* que pour ses usages traditionnels, à savoir l'asthénie ou comme adjuvant des régimes amaigrissants (152).

L'ANSM ne recommande pas l'utilisation de *Camellia sinensis* de façon générale. En effet, cette autorité a suspendu l'AMM d'une spécialité à base de théier proposée en complément des régimes amaigrissants, en raison d'atteinte hépatique rare mais parfois grave liée à l'utilisation des feuilles de cette plante (153).

2.6.12 Synthèse sur le théier

Pour conclure, le théier est une plante qui présente des intérêts dans la prise en charge de l'endométriose. En effet, l'EGCG régule négativement et de façon importante l'angiogenèse, facteur lié à la croissance et la propagation des lésions.

En outre, des effets antioxydant, modulateur des MMP et pro-apoptotique ont également été remarqués au cours d'études et s'additionnent au bénéfice espéré de l'action de *Camellia sinensis* dans l'endométriose.

Néanmoins, les importantes précautions d'emploi de cette plante, mais aussi les effets indésirables notables et les nombreuses interactions médicamenteuses limitent son utilisation et rendent son emploi complexe. Une supervision par un médecin et une information à tout professionnel de santé de la prise de cette substance demeure indispensable de nos jours, dans le but de limiter les erreurs thérapeutiques et posologiques.

Quelques spécialités contenant du théier sont disponibles dans les officines françaises, telles par exemple : *Thé vert Arkogélules®*, *Thé vert Dayang gélules®*, *Thé vert Elusanes gélules®*, *Thé vert Superdiet gélule®*, *Thé vert Herbesan phyto gélules®*, *Thé vert Nat&Form gélules®*, *Thé vert Naturactiv gélules®*, *Thé vert Arkofluide ampoule®*, *Thé vert Nat&Form ampoule®*, *Thé vert Eafit burn elixir dronk solution buvable®*, *Thé vert Biolys tisane®*, *Thé vert Calmelia tisane®*, *Thé vert Iphym tisane®*.

Après avoir détaillé cinq plantes (*Vitex agnus-castus* Linné, *Curcuma longa* Linné, *Tanacetum parthenium* Linné, *Pinus pinaster* Aiton et *Camellia sinensis* Linné) et leurs intérêts propres dans la prise en charge de l'endométriose en l'état des connaissances actuelles, nous allons exposer d'autres plantes, dont les études concernant le traitement de cette pathologie sont, à ce jour, peu abondantes et à un stade précoce.

2.7 Autres plantes intéressantes dans l'endométriose

D'autres plantes apparaissent encourageantes dans le traitement de l'endométriose. Du fait qu'elles souffrent encore d'un manque d'études, leurs propriétés en lien avec la physiopathologie seront brièvement présentées dans le tableau 5 ci-dessous.

Les plantes sont classées en fonction de leur nombre croissant d'études et de publications à l'heure actuelle.

Nom français <i>Nom latin</i>	Famille	Partie de plante utilisée	Propriétés
Achillée millefeuille <i>Achillea millefolium</i> Linné	<i>Asteraceae</i>	Sommités fleuries	<ul style="list-style-type: none"> - Faible action progestative ; - Antispasmodique dans les douleurs pelviennes et abdominales caractéristiques au moment des menstruations ; - L'apigénine, flavonoïde, réduit la prolifération des cellules, provoque un arrêt cellulaire et une apoptose dans les lignées cellulaires endométriales. <p>D'après Roux-Sitruk et Quemoun en 2016 et Park et <i>al.</i> en 2018 (156,157).</p>
Alchémille <i>Alchemilla vulgaris</i> Linné, <i>Alchemilla mollis</i> Buser Rothm. et <i>Alchemilla persica</i> Rothm.	<i>Rosaceae</i>	Feuilles et parties aériennes	<ul style="list-style-type: none"> - Réduction significative des cytokines inflammatoires ; - Formation réduite des kystes et diminution de la taille de l'endométriose. <p>D'après Küpeli Akkol et <i>al.</i> et Takir et <i>al.</i> en 2015 (158,159)</p>
Gingembre <i>Zingiber officinale</i> Roscoe	<i>Zingiberaceae</i>	Rhizome	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution significative de l'intensité de la dysménorrhée. <p>D'après Rahnama et <i>al.</i> en 2012 (130,160).</p>

<p>Romarin officinal</p> <p><i>Rosmarinus officinalis</i> Linné</p>	<p><i>Lamiaceae</i></p>	<p>Feuilles entières séchées</p>	<ul style="list-style-type: none"> - L'apigénine, flavonoïde, réduit la prolifération des cellules, provoque un arrêt cellulaire et une apoptose dans les lignées cellulaires endométriales ; - Diminution du volume des lésions. <p>D'après Park et <i>al.</i> et Ferella et <i>al.</i> en 2018 (156,161)</p>
<p>Scutellaire du Baïkal</p> <p><i>Scutellaria baicalensis</i> Georgi</p>	<p><i>Lamiaceae</i></p>	<p>Racine séchée</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution du pourcentage des cellules en prolifération, arrêt du cycle cellulaire et augmentation des cellules en apoptose dans les cellules endométriosiques. <p>D'après Ferella et <i>al.</i> en 2018 (161)</p>
<p>Achillée de Bieberstein</p> <p><i>Achillea biebersteinii</i> Afan.</p>	<p><i>Asteraceae</i></p>	<p>Parties aériennes</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution du taux de TNF-α ; - Diminution des volumes des foyers endométriaux ; - Perturbation du système immunitaire <i>via</i> une diminution de l'IL-6 : modulation des macrophages et diminution des cellules T ; - Diminution des taux de VEGF. <p>D'après Demirel et <i>al.</i> en 2014 (162)</p>
<p>Actée à grappes noires</p> <p><i>Actae racemosa</i> Linné</p>	<p><i>Ranunculaceae</i></p>	<p>Extrait de racines, séchées et broyées</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Lutte contre les règles douloureuses et irrégulières, ainsi que le syndrome prémenstruel. <p>D'après « <i>Le guide des plantes qui soignent</i> », Vidal, 2010 (93).</p>

<p>Armoise <i>Artemisia sp.</i> Linné</p>	<p><i>Asteraceae</i></p>	<p>Feuilles</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Supprime l'activation de NF-κB ; - Induction de l'apoptose, suppression de Bcl-2 anti-apoptotique ; - Inhibition de la viabilité des cellules épithéliales endométriosiques. <p>D'après Kim et <i>al.</i> en 2013 (163)</p>
<p>Baumier de Copahu <i>Copaifera officinalis</i> Linné</p>	<p><i>Fabaceae</i></p>	<p>Oléo-résine</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Réduction marquée de la croissance de l'endomètre chez le rat endométriosique par des activités anti-inflammatoires, antioxydantes, immunomodulatrices et apoptotiques. <p>D'après Nogueira et <i>al.</i> en 2011 (164)</p>
<p>Liane du Pérou <i>Uncaria tomentosa</i> Willd.</p>	<p><i>Rubiaceae</i></p>	<p>Ecorce, feuilles et racine</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution de la croissance de l'endométriase. <p>D'après Nogueira et <i>al.</i> en 2011 (165)</p>
<p>Palmier pinot <i>Euterpe oleracea</i> Mart.</p>	<p><i>Arecaceae</i></p>	<p>Fruit (açai)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibition de l'expression des COX-2 et des prostaglandines ; - Diminution des taux de MMP-9 ; - Diminution de la viabilité cellulaire et de la croissance de l'endométriase ; - Inhibition de l'expression des VEGF. <p>D'après Machado et <i>al.</i> en 2016 (166)</p>

<p>Viorne obier</p> <p><i>Viburnum opulus</i> Linné</p>	<p><i>Caprifoliaceae</i></p>	<p>Fruits</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution du taux de TNF-α ; - Perturbation du système immunitaire <i>via</i> une diminution de l'IL-6 : modulation des macrophages et diminution des cellules T ; - Diminution des volumes des foyers endométriaux ; - Diminution des taux de VEGF. <p>D'après Saltan et <i>al.</i> en 2016 (167)</p>
--	------------------------------	---------------	--

Tableau 5 : Propriétés d'autres plantes intéressantes dans l'endométriose (93,130,156-167)

NB : L'achillée de Bieberstein, la liane du Pérou et le palmier pinot ne sont pas référencés dans les listes A et B de la Pharmacopée Française en date de janvier 2017 (168,169).

Par ailleurs, en 2018, Park et *al.* ont montré que le **delphinidine**, pigment coloré présent dans les plantes comme la violette, les dauphinelles ou les aconits, semble dotée de propriétés antiprolifératives, apoptotiques et antioxydantes dans les cellules endométriosiques (170).

En outre, des plantes médicinales traditionnelles chinoises, comme la vigne du tonnerre divin (*Tripterygium wilfordii* Hook.f. appartenant à la famille des *Celastraceae*) ou la sauge rouge (*Salvia miltiorrhiza* Bunge appartenant à la famille des *Lamiaceae*) sembleraient potentiellement intéressantes dans le traitement de l'endométriose. En effet, des études ont montré des actions anti-inflammatoires de ces plantes envers les lésions d'endométriose (diminution du taux de TNF- α et des interleukines). Une autre herbe chinoise, la brunette commune (*Prunella vulgaris* Linné appartenant à la famille des *Lamiaceae*) a aussi été étudiée dans l'endométriose, où elle montre une activité anti-estrogénique significative et une inhibition de la croissance des lésions (171–174).

En conclusion, nous pouvons dire que les données phytothérapeutiques sont intéressantes, variées et plus ou moins documentées dans le cadre des traitements de l'endométriose.

Cependant, les précautions d'emploi sont parfois conséquentes et les données actuelles chez l'Homme ne sont pas suffisantes pour une indication reconnue dans l'endométriose.

Ces données offrent tout de même une perspective. A ce jour, la prise en charge de l'endométriose par la phytothérapie intéresse effectivement de nombreuses équipes de recherche.

D'autre part, les patientes semblent pouvoir agir différemment sur leur pathologie, en adoptant des mesures hygiéno-diététiques, qui peuvent s'ajouter aux thérapeutiques de l'endométriose et constituent une approche judicieuse et complémentaire.

2.8 Mesures hygiéno-diététiques associées

De plus en plus d'études s'intéressent au lien entre l'alimentation ou l'hygiène de vie et le développement de l'endométriose.

Avant d'étudier le rôle de l'hygiène de vie dans la pathologie, nous allons nous préoccuper de l'effet des comportements alimentaires sur celle-ci.

2.8.1 Mesures nutritionnelles

Les études concernant la nutrition et l'endométriose suggèrent que l'alimentation est un facteur de risque potentiellement modifiable pour l'endométriose.

Successivement, nous allons étudier les effets de plusieurs groupes d'aliments sur la pathologie endométriale, en commençant par les fruits, les légumes et les aliments complets.

2.8.1.1 Fruits, légumes et aliments complets

2.8.1.1.1 Fruits et légumes de manière générale

Deux études ont examiné la relation entre les portions de fruits et de légumes consommés en une semaine et le risque de développer une endométriose :

- Dans une étude cas-témoins réalisée par Parazzini et *al.* (2004), le risque de développer une endométriose était considérablement réduit chez les femmes qui consommaient de grandes quantités de fruits et de légumes verts frais (175).
- En revanche, dans une étude cas-témoins menée par Trabert et *al.* (2011), un nombre accru de portions de fruits consommées quotidiennement était associé à un risque plus élevé d'endométriose ; mais aucun lien entre le risque d'endométriose et la consommation de légumes n'a été observé (176).

Ainsi, des données supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si le développement de l'endométriose peut être influencé par la consommation de légumes ou de fruits, et dans quel sens.

2.8.1.1.2 Resvératrol

Le resvératrol, une substance de la famille des stilbènes, dont la structure est présentée en figure 38, est présent dans certains fruits comme les mûres, les cacahuètes et la peau des raisins noirs de cépage adaptés aux climats humides (jus et vins compris) (93,177):

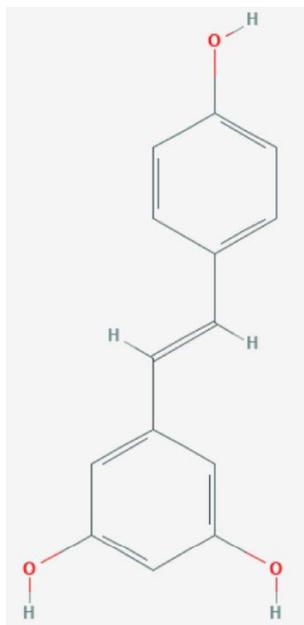


Figure 38 : Resvératrol (177)

Cette molécule a fait l'objet d'un grand nombre d'études concernant son rôle dans l'endométriase.

Tout d'abord, en 2017, Kolahdouz et *al.* ont montré dans une étude sur des modèles animaux que le resvératrol possède des activités intéressantes dans le cadre de l'endométriase. En effet, ce polyphénol a des vertus anti-inflammatoire, antioxydante et anti-proliférative. De plus, il est montré que le traitement par resvératrol permettait une diminution du nombre et du volume des implants endométriosiques, supprimait la vascularisation et augmentait l'apoptose dans les lésions. Enfin, une diminution du caractère invasif des cellules stromales endométriosiques a été remarquée (178).

Ces propriétés ont également été démontrées par les travaux d'Ozcan Cenksoy et *al.* en 2015, Ergenoglu et *al.* en 2013 et Bruner-Tran et *al.* en 2011 (179–181).

L'activité anti-inflammatoire du resvératrol a été concrètement analysée par les travaux de Taguchi et *al.* en 2014, où cette équipe montre que cette propriété est liée à une inhibition de l'IL-8, de l'IL-6 et du TNF- α (182).

L'inhibition puissante de la vascularisation par le resvératrol est développée dans les travaux de Rudzitis-Auth et *al.* en 2013. Ils démontrent que cette molécule est capable d'inhiber le développement des nouveaux vaisseaux sanguins, ayant pour conséquence la suppression de la croissance des lésions (183).

D'autre part, le resvératrol a été étudié en association avec la leuproréline, principe actif de *l'Enantone*® dans une étude menée par Bayoglu Tekin et *al.* (2015). Cette étude aborde les différentes propriétés du resvératrol seul, mais ajoute qu'en association avec la leuproréline, on observe une diminution de l'effet anti-inflammatoire et anti-angiogénique de chacun des composés pris séparément. Ces molécules ne sont donc pas synergiques et une prudence s'impose alors (184) !

Enfin, en 2012, Maia et *al.* étudient l'ajout de 30 mg de resvératrol à un schéma contraceptif. Il résulte de ces travaux que l'association de ces substances diminue de façon significative les douleurs chez 82 % des patientes, conduisant à une résolution complète de la dysménorrhée après deux mois de traitement. Cinq ans plus tard, il a été montré par Mendes da Silva et *al.* que le resvératrol seul n'a pas d'action sur la douleur. On peut donc en déduire que c'est l'association qui est responsable de l'effet antalgique (185,186).

De plus, dans cette même étude menée par Maia et *al.*, l'ajout de resvératrol montre une inhibition de l'aromatase et des COX-2 significativement plus importante qu'avec le contraceptif seul. Cette étude montre donc que le resvératrol potentialise l'effet des contraceptifs estro-progestatifs dans la gestion de la dysménorrhée en diminuant davantage l'expression de l'aromatase et de la COX-2 dans l'endomètre (185).

Par ses propriétés anti-inflammatoire, antioxydante, antiproliférative, pro-apoptotique, anti-angiogénique et anti-invasive, le resvératrol apparaît comme un candidat potentiel et prometteur dans le traitement et le contrôle de l'endométriose.

2.8.1.1.3 Naringinine

La naringinine, naragine ou naringéol est un composé flavonoïde. Elle est présente dans certains agrumes, en particulier le jus de pamplemousse. Cette molécule a été étudiée dans le cadre de l'endométriose par Park et *al.* dans une étude en 2017 (187).

Il est montré dans cette étude que la naringinine serait capable d'inhiber la prolifération et d'augmenter l'apoptose dans les lésions endométriales. Cependant, il s'agit ici d'une piste de recherche et des preuves sont indispensables à apporter (187).

Il est aujourd'hui bien connu que le jus de pamplemousse soit un inhibiteur enzymatique du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), intervenant dans la métabolisation de beaucoup de médicaments. La consommation de ce jus est alors délicate dans le cadre de cette pathologie où certains traitements conventionnels (contraception estroprogestative et progestatifs) sont sensibles à une action sur les cytochromes.

Ainsi, la naringinine apparaît comme une possibilité thérapeutique mais nécessite davantage de recherches. Le jus de pamplemousse ne fera pas l'objet d'un conseil aux patientes.

2.8.1.1.4 Aliments complets et fibres alimentaires

Une seule étude (2011) menée par Savaris et do Amaral a montré que la consommation de fibres alimentaires était liée à un risque plus élevé d'endométriose. Cependant, celle-ci reste insuffisante pour démontrer cet effet (188).

2.8.1.1.5 Fruits et légumes contaminés par les polluants

Les légumes et les fruits peuvent contenir en leur sein des organochlorés, polluants qui semblent associés au risque d'endométriose (Cf. 1.7.5). Dans cinq études portant sur les produits chimiques de l'environnement et l'endométriose, des concentrations significativement plus élevées de ces toxiques organochlorés ont été observées chez les femmes atteintes d'endométriose par rapport à celles qui n'en sont pas atteintes (Gerhard et Runnebaum, 1992 ; Louis et *al.* 2005 ; Porpora et *al.* 2006 ; Porpora et *al.* 2009 ; Buck Louis et *al.* 2012) (189–193).

Néanmoins, l'impact de l'exposition aux organochlorés sur le développement de l'endométriose par l'ingestion d'aliments contaminés reste à clarifier.

2.8.1.2 Viandes rouges

En 2004, Parazzini et *al.* ont examiné le lien entre la consommation hebdomadaire de produits à base de viande rouge et le risque d'endométriose. Cette équipe a montré que la consommation de jambon, de bœuf et d'autres types de viande rouge était liée à un risque d'endométriose significativement et considérablement plus élevé (175).

Une étude prospective, parue dans *l'American Journal of Obstetrics and Gynecology*, menée par Yamamoto et *al.* en juin 2018, confirme également ces résultats. Les chercheurs ont

analysé les habitudes alimentaires de 81 908 participantes infirmières en pré-ménopause, suivies pendant 22 ans (de 1991 à 2013). Durant cette période, 3 800 cas d'endométriose ont été diagnostiqués (194).

Les résultats montrent que les femmes qui consomment quotidiennement de la viande rouge ont deux fois plus de risques de souffrir d'endométriose par rapport à celles qui n'en mangent pas plus d'une fois par semaine (194).

Deux explications semblent plausibles :

- Un régime alimentaire caractérisé par une consommation élevée de viande rouge est associé à une augmentation des concentrations d'estrogènes dans l'organisme, ce type de consommation pourrait finalement contribuer au maintien et au développement de la pathologie (195) ;
- La teneur en fer de la viande rouge aurait un impact significatif sur l'expression des gènes des cellules endométriosiques (196).

Ainsi, cette analyse suggère que la consommation de viande rouge pourrait être un facteur de risque modifiable important pour l'endométriose. En pratique, il apparaît alors judicieux de limiter la consommation de viande rouge et de ne pas la faire trop cuire ou griller. *De facto*, les produits formés lors des cuissons à hautes températures augmentent l'inflammation et le stress oxydatif (197).

Pour finir, les chercheurs n'ont pas trouvé d'impact de la consommation de volaille, de poisson, de crustacés et d'œufs sur le risque d'endométriose (194).

2.8.1.3 Graisses alimentaires

2.8.1.3.1 Généralités

Une grande étude regroupant environ 70 000 participantes a été menée aux Etats-Unis en 2010 par Missmer et *al.*, au sujet de la consommation de graisses alimentaires et le risque de développer une endométriose. Les résultats cette études ont montré que :

- L'acide palmitique (figure 39) est l'un des acides gras saturés dont la consommation est liée à un risque plus élevé d'endométriose. Son nom vient de l'huile de palme, mais il est abondant dans toutes les graisses et huiles animales ou végétales (46,198,199).

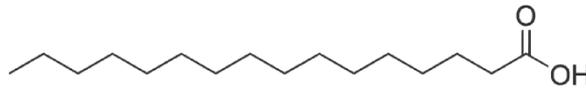


Figure 39 : Acide palmitique (198)

- La consommation d'acides gras *trans*-insaturés (figure 40) est liée à un risque accru d'endométriose. Ces substances sont notamment retrouvées dans les frites, les beignets, les biscuits, le chocolat, la margarine ou le poulet frit (46,200).

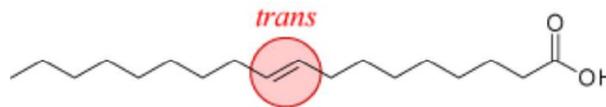


Figure 40 : Acide gras *trans*-insaturé (200)

- La consommation d'Acides Gras PolyInsaturés (AGPI) oméga-3 (ω 3) diminue le risque de développer une endométriose, diminue l'inflammation et semble diminuer la dysménorrhée. Ce composé serait protecteur vis-à-vis de l'endométriose. Les ω 3 sont notamment retrouvés dans le saumon et le thon, le lin, la noix, le colza ou les graines de chia (46,201).

La figure 41 montre la structure d'un acide gras ω 3, appelé acide eicosapentaénoïque (201) :



Figure 41 : Acide eicosapentaénoïque (201)

2.8.1.3.2 Acides gras polyinsaturés oméga 3

Les AGPI ω 3 jouent un rôle dans la régulation de la physiologie des prostaglandines et des cytokines. En effet, ces substances ont des effets importants sur la synthèse et l'activité biologique de cytokines telles que l'IL-1, l'IL-2, l'IL-6 et le TNF- α , qu'ils régulent à la baisse (202).

Il a également été démontré que l'exposition accrue aux AGPI ω 3 supprime de manière significative la survie *in vitro* des cellules de l'endomètre par rapport à celles cultivées dans des milieux sans AGPI (203).

Conformément à cette observation, dans un modèle d'endométriose expérimentale chez le lapin, deux AGPI ω 3, l'acide eicosapentaénoïque et l'acide docosahéxaénoïque, ont pu

diminuer le diamètre des implants endométriaux et réduire les concentrations de prostaglandines dans le liquide péritonéal (204).

Les AGPI $\omega 3$ montrent ainsi un intérêt majeur dans le développement et le contrôle de l'endométriose. Ces substances sont dites « acides gras essentiels » car nécessaires au développement et au bon fonctionnement de l'organisme, mais qu'il ne peut les produire lui-même ; il doit donc les trouver dans l'alimentation (205).

2.8.1.3.3 Acides gras saturés, monoinsaturés et trans-insaturés

En 2010, l'équipe de Trabert retrouve les résultats de Missmer et *al.* en publiant que la consommation d'acides gras saturés, d'acides gras monoinsaturés et d'acides gras *trans*-insaturés est liée à un risque de développer une endométriose (176).

Les acide gras *trans*-insaturés seraient responsables d'une augmentation importante de l'inflammation systémique, notamment *via* une augmentation des taux de TNF- α . Ainsi, ils favoriseraient le développement d'une endométriose (206).

Par ailleurs, Parazzini et *al.* n'ont pas trouvé de lien entre la consommation d'huile ou de beurre et le développement de l'endométriose. L'huile d'olive étant source d'antioxydants, sa consommation serait à encourager (175).

Ainsi, les graisses alimentaires n'ont pas toutes le même impact sur l'endométriose. Si les acides gras saturés, mono-insaturés et *trans*-insaturés représentent des facteurs de risque de développer une endométriose, les AGPI $\omega 3$ agissent comme des facteurs protecteurs. Il conviendrait alors de se diriger favorablement vers ces aliments.

Concernant les AGPI, le ratio $\frac{\omega 6}{\omega 3}$ doit être idéalement inférieur à 5. Pour l'atteindre, il convient de diminuer les $\omega 6$, précurseurs de molécules inflammatoires (huile de tournesol, d'arachide) et d'augmenter les $\omega 3$ (207).

2.8.1.4 Produits laitiers et vitamine D

2.8.1.4.1 Produits laitiers

Une étude de Harris et *al.* publiée en 2013, confirme les résultats des travaux de Trabert et *al.* deux ans plus tôt. La consommation générale de lait et d'autres produits laitiers faibles en matières grasses serait liée à un risque moins élevé de développer une endométriose (176,208).

En effet, pour les femmes consommant plus de trois portions de produits laitiers par jour, le risque de survenue d'une endométriose était 18 % moins élevé que pour les femmes consommant deux portions ou moins de produits laitiers par jour (208).

2.8.1.4.2 Vitamine D

De plus, il a été découvert que la concentration de 25-OH-vitamine D, un métabolite de la vitamine D, était inversement liée au risque d'endométriose. De ce fait, les femmes présentant la plus forte concentration de vitamine D avaient 24 % moins de risque de développer une endométriose que les femmes ayant la plus faible concentration de cette vitamine (208).

La vitamine D serait capable de réduire les concentrations de cytokines pro-inflammatoires et d'atténuer la fonction immunitaire des cellules T. Par conséquent, une carence en vitamine D peut être révélée comme une voie biologiquement plausible vers une augmentation du risque des pathologies inflammatoires (209–211).

Ainsi, ces résultats suggèrent que des concentrations sériques plus élevées de vitamine D et une consommation accrue de produits laitiers faibles en matières grasses sont liés à un risque plus faible de développer une endométriose. Le fromage n'étant pas un produit laitier faible en matières grasses, la relation entre sa consommation et le risque d'endométriose n'entre pas en compte ici, et n'a d'ailleurs pas été rapportée.

2.8.1.5 Soja et phyto-estrogènes

Une seule étude a examiné la relation entre la consommation de soja, ou de phyto-estrogènes en général, et le risque d'endométriose. Cette étude a été menée en 2007 par Tsuchiya et *al.* au Japon, endroit où la consommation de soja est courante.

Ces travaux montrent que les japonaises qui ont des niveaux plus élevés de génistéine et daidzéine (isoflavones du soja) dans les urines ont un risque plus faible de souffrir d'endométriose à un stade avancé. Ces composés permettraient de réduire le poids et la surface des lésions endométriosiques, par inhibition de l'expression des récepteurs de l'aromatase et par réduction des concentrations d'estrogènes. Cependant, ces résultats sont trop peu nombreux et ne permettent pas de conclure quant à l'effet du soja chez les femmes qui souffrent d'endométriose (212).

2.8.1.6 Café et alcool

2.8.1.6.1 Café

Les études concernant le lien entre la consommation de café et de caféine et le risque de développer une endométriose sont aujourd'hui contradictoires et les preuves insuffisantes (213,214).

2.8.1.6.2 Alcool

Au sujet de l'alcool, une méta-analyse a été menée recensant toutes les études pertinentes jusqu'en mai 2012. Ce travail fournit la preuve d'un lien entre la consommation d'alcool et le risque d'endométriose (Cf. 1.7.3.3).

2.8.1.7 Vitamines

Les vitamines A, B3, B6, B9 (folates), B12, C et E ont fait l'objet de plusieurs études recherchant un potentiel lien entre ces substances et le risque d'endométriose. Cependant, aucune association n'a été établie de façon significative entre la consommation de ces vitamines et le risque de développement d'une endométriose ou des kystes de l'ovaire (176,188,215).

2.8.1.8 Et le gluten ?

Le gluten est une substance que l'on retrouve dans certaines céréales, dont le blé, le seigle, l'avoine ou l'orge mais pas dans le maïs et le riz. Le gluten donne à la pâte une consistance plus visqueuse et modelable. Cette substance est très médiatisée aujourd'hui (216).

En 2012, Marziali et *al.* ont mis en place une étude rétrospective dans le but d'évaluer le lien entre un régime sans gluten et les douleurs pelviennes chroniques liées à l'endométriose. A 12 mois de suivi, il apparaît que :

- 75 % des patientes signalent une amélioration statistiquement significative de leurs symptômes douloureux ;
- 25 % des patientes ne remarquent pas d'amélioration de leurs symptômes ;
- Aucune patiente ne présente une aggravation des douleurs.

D'après cette étude, les symptômes douloureux de l'endométriose pourraient diminuer après 12 mois de régime sans gluten (217).

Cependant, un nombre trop faible d'études est actuellement publié pour pouvoir en tirer de quelconques conclusions.

2.8.1.9 Synthèse sur la nutrition et l'endométriose

Certains aliments ont été étudiés et semblent avoir un rôle dans le développement de l'endométriose. Il pourra ainsi être conseillé aux patientes d'adopter, dans la mesure du possible, un régime pauvre en viandes rouges, en acides gras saturés, monoinsaturés et *trans*-insaturés ainsi que de limiter leur consommation d'alcool. Des apports en AGPI ω 3, en vitamine D et en produits laitiers pauvres en matières grasses sont cependant à préconiser chez ces patientes.

Par ailleurs, devant un nombre d'études limité et des résultats parfois contradictoires, des données supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si le risque et le développement de l'endométriose peuvent être influencés par la consommation de fruits et légumes frais, de soja, de café, de vitamines ou de gluten. De même, l'impact de l'exposition aux polluants organochlorés par ingestion d'aliments contaminés reste à clarifier.

2.8.2 Mesures d'hygiène de vie

2.8.2.1 Activité physique

L'exercice physique régulier semble avoir des effets protecteurs contre les pathologies impliquant des processus inflammatoires. Comme évoqué en 1.7.3.2, l'exercice physique

intensif (au moins 7 heures par semaine) diminue le risque relatif d'endométriose d'un facteur cinq (21).

Sur cette idée, il apparaît alors possible que la pratique d'exercices physiques ait des effets bénéfiques sur l'endométriose. Cette hypothèse a été étudiée et mise en œuvre par différentes études (218).

Tout d'abord, en 2018, l'équipe de Montenegro *et al.* a évalué l'effet anti-inflammatoire possible de la natation sur l'endométriose, induite expérimentalement chez des rats. Il résulte de ces travaux que l'exercice physique, modéré ou intense, permet d'observer une réduction de la taille des lésions endométriosiques, une diminution des taux de MMP-9 et du stress oxydatif (218).

De plus, l'activité physique permettrait une augmentation de la concentration des cytokines anti-inflammatoires et antioxydantes ainsi qu'une diminution du taux des estrogènes. Connaissant désormais la physiopathologie de l'endométriose, ces éléments semblent être intéressants (219).

Aussi, un risque plus faible d'endométriose chez les femmes qui pratiquent une activité physique régulière a été observé dans plusieurs études : Cramer *et al.* en 1986, Signorello *et al.* en 1997, Dhillon *et al.* en 2003, Vitonis *et al.* en 2010, Koppan *et al.* en 2010, Hernandez *et al.* en 2015, Garavaglia *et al.* en 2014 et Ricci *et al.* en 2016 (220–227).

En outre, Bergström *et al.* ont publié, en 2005, une étude concernant l'effet de l'exercice physique sur la densité minérale osseuse (DMO) chez les femmes atteintes d'endométriose traitées avec des analogues de GnRH. Ils ont ainsi montré que l'exercice physique serait un facteur de soutien dans la récupération de la DMO chez ces femmes. Il conviendra alors d'encourager sa pratique (228).

Ainsi, la pratique d'un exercice semble jouer un rôle bénéfique dans la diminution du développement de l'endométriose. Même si ces études sont, à ce jour, seulement observationnelles et ne présentent pas d'études statistiques significatives, elles indiquent une relation inverse entre la pratique d'un exercice physique et le risque d'endométriose. D'autres études sont alors nécessaires pour compléter ces éléments supposés, avec notamment le choix d'activités physiques parmi d'autres, la durée ou l'intensité de l'effort. Malgré tout, la pratique d'un exercice physique reste à encourager et préconiser chez les patientes ; elle peut jouer sur les douleurs *via* sa libération d'endorphines, sur l'humeur et/ou le sommeil.

2.8.2.2 Sommeil

Il a été montré particulièrement par deux études, menées par Nunes et *al.* en 2015 et Leone Roberti Maggiore et *al.* en 2017, que les patientes atteintes d'endométriose souffrent :

- D'un sommeil de mauvaise qualité ;
- D'une somnolence diurne excessive ;
- Et d'insomnies plus fréquentes que la population générale (229,230).

De plus, le ressenti douloureux est corrélé au sommeil ; la fatigue étant responsable d'une diminution des seuils de douleurs. Ainsi, une patiente atteinte d'endométriose sera plus sensible aux événements douloureux qu'un sujet sain de la population générale (230).

Il apparaît alors intéressant de vouloir améliorer la qualité du sommeil des patientes endométriosiques. Même si une insomnie chronique relève d'une consultation médicale, il conviendra d'apporter ces conseils aux patientes :

- Respecter des horaires réguliers pour le coucher et surtout pour le lever ;
- Eviter de rester au lit une fois réveillée ;
- Ne pas pratiquer d'activités stimulantes le soir au coucher, telles que le sport ou l'activité intellectuelle intense ;
- Se relaxer ;
- Eviter tous les excitants (café, thé, vitamine C) et ne pas faire de repas copieux le soir, en évitant l'alcool au dîner ;
- Ne pas prendre de bain chaud avant d'aller se coucher ;
- Dormir dans une chambre aérée et ne pas surchauffer la chambre (la température ambiante recommandée se situe entre 18 et 20°C.) ;
- Et éviter de faire la sieste ou la limiter à vingt minutes maximum (231).

D'autre part, nous avons évoqué en 2.2.6.5 que le fruit du gattilier est capable d'augmenter les concentrations sériques de mélatonine. Cette hormone peut conduire à une amélioration de la qualité du sommeil, de l'endormissement et agir sur les manifestations douloureuses. L'utilisation thérapeutique de cette plante intervient également dans ce cadre.

2.8.2.3 Synthèse sur l'hygiène de vie et l'endométriose

La pratique d'une activité physique régulière et l'amélioration de la qualité du sommeil semblent être complémentaires et bénéfiques dans la prise en charge de l'endométriose. Elles seraient donc à recommander chez ces patientes.

Cependant, il est compréhensible que l'existence de douleurs pelviennes limite les capacités et les envies d'activités physiques. Ces mêmes douleurs peuvent aussi perturber le sommeil et conduire à des insomnies. Il conviendra d'encourager et de soutenir les patientes afin qu'elles fassent au mieux selon leurs aptitudes.

2.9 Conclusion partielle

L'étude des propriétés médicamenteuses de différentes plantes dans le cadre de l'endométriose est un travail riche et fort intéressant. En effet, suivant les axes thérapeutiques choisis, plusieurs plantes attirent plus ou moins l'attention.

Tout d'abord, les fruits du **gattilier**, *Vitex agnus-castus* Linné (*Lamiaceae*) occupent une place majeure. Leurs différentes activités leur confèrent aujourd'hui des utilisations possibles dans le domaine de la gynécologie, notamment de l'endométriose. Malheureusement, ils ne sont pas recommandés par les autorités.

Le rhizome de **curcuma**, *Curcuma longa* Linné (*Zingiberaceae*) est aussi documenté dans la prise en charge complémentaire de l'endométriose et des études au sujet de la **grande camomille** *Tanacetum parthenium* Linné (*Asteraceae*), du **pin maritime** *Pinus pinaster* Aiton (*Pinaceae*) ou du **théier** *Camellia sinensis* Linné (*Theaceae*) se sont montrées intéressantes dans la prise en charge adjuvante de l'endométriose.

Il existerait aussi d'autres plantes mais les études sont encore d'un nombre restreint.

Attention, ces éléments représentent aujourd'hui des pistes de recherches et davantage d'études et de preuves doivent être apportées pour l'application en thérapeutique, de façon fondée et exhaustive, de ces différentes plantes.

L'utilisation de la phytothérapie en complément des thérapeutiques conventionnelles est donc possible et séduisante mais elle nécessite toujours l'information, l'accord et le suivi par un médecin. De façon générale, il apparaît indispensable de toujours avertir les professionnels de santé des thérapeutiques complémentaires utilisées ou pratiquées.

Enfin, la patiente semble pouvoir agir sur sa pathologie, par le biais de mesures hygiéno-diététiques, qui peuvent s'ajouter aux thérapeutiques de l'endométriose et constituent une approche judicieuse.

Conclusion

L'endométriose est une pathologie gynécologique complexe, chronique et fréquente de la femme en âge de procréer, encore mal connue à ce jour. Même si bénigne, elle n'est pas sans conséquences. En effet, elle est responsable d'un impact sur la qualité de vie des patientes et donc sur la santé publique, avec un retentissement physique, psychique et social marqué de façon prépondérante par des douleurs et une infertilité.

Ce développement, hors de l'endomètre, d'un tissu estrogéno-dépendant ressemblant à l'endomètre suggère plusieurs hypothèses et fait intervenir divers éléments physiopathologiques. Bien que le reflux menstruel *via* les trompes de Fallope semble être le premier élément, plusieurs étapes, dépendantes de facteurs génétiques, gynécologiques immunologiques, comportementaux et environnementaux sont nécessaires à la formation des lésions d'endométriose. De plus, le taux d'estrogènes, l'inflammation, la prolifération cellulaire et l'angiogenèse jouent un rôle clef dans la pathogénie. Ces éléments seraient altérés ou dérégulés chez des femmes à risque notamment. Néanmoins, aucune donnée ne motive à ce jour la mise en place d'un dépistage dans la population.

L'endométriose est une pathologie multifactorielle qui souffre d'un sous-diagnostic et d'un délai diagnostique extrêmement long (6 à 10 ans), même si les connaissances et les compétences dans ce domaine ont progressé et s'améliorent encore aujourd'hui. La variabilité des manifestations cliniques de cette pathologie et la nécessité de l'expertise de radiologues spécialisés interviennent dans la difficulté diagnostique.

Le traitement est individualisé, en fonction de l'intensité des symptômes, de l'étendue des lésions d'endométriose, de l'âge de la patiente et de ses désirs de grossesse. Il comprend une composante médicale, avec des molécules anti-inflammatoires et anti-gonadotropes permettant de mettre sous silence la pathologie tels les contraceptifs estro-progestatifs, les progestatifs ou les agonistes de la GnRH ; ainsi qu'une composante chirurgicale complexe et potentiellement à risque pour les patientes.

Devant un important délai diagnostique et des thérapeutiques parfois lourdes, une prise en charge complémentaire s'introduit. Elle semble montrer une amélioration des conditions de vie et peut être proposée en accompagnement dans la prise en charge de l'endométriose, toujours avec l'accord et le suivi de l'équipe médicale, comme c'est le cas pour l'acupuncture, l'ostéopathie et le yoga, techniques recommandées à ce jour par la HAS et le CNGOF.

La phytothérapie pourrait aussi intervenir au côté des traitements conventionnels, de façon complémentaire. Cette science, où des principes actifs sont exclusivement des plantes ou

des parties de plantes, est étudiée et utilisée par l'Homme depuis des siècles et elle présente aujourd'hui un important regain d'intérêt.

Les propriétés de cinq plantes, au regard de la physiopathologie de l'endométriose ont été davantage étudiées et semblent encourageantes. Il s'agit :

- Des fruits du gattilier *Vitex agnus-castus* Linné (*Lamiaceae*),
- Du rhizome du curcuma *Curcuma longa* Linné (*Zingiberaceae*),
- Des parties aériennes de la grande camomille *Tanacetum parthenium* Linné (*Asteraceae*),
- De l'écorce de pin maritime *Pinus pinaster* Aiton (*Pinaceae*),
- Et des feuilles de théier *Camellia sinensis* Linné (*Theaceae*).

Les fruits du gattilier occupent une place majeure. Leurs différentes propriétés (surtout leur activité hormonale) leur confèrent aujourd'hui des utilisations possibles dans le domaine de la gynécologie, notamment dans l'endométriose.

Le rhizome de curcuma est aussi vastement documenté dans l'endométriose, du fait de ses propriétés hormonale, anti-inflammatoire, anti-oxydante, pro-apoptotique, modulatrice des MMP et anti-angiogénique.

De récentes études au sujet des activités de la grande camomille, du pin maritime et du théier se sont aussi montrées intéressantes dans la prise en charge de cette pathologie.

Cependant, ces principes actifs issus de plantes sont parfois difficiles à utiliser, présentent des contre-indications absolues et/ou relatives, des effets indésirables importants ou des interactions médicamenteuses qui sont indispensables à prendre en compte. Ainsi, il apparaîtrait obligatoire que toute mise en place d'un traitement à base de plantes, dans ce contexte de pathologie hormonale, le soit sous le contrôle d'une équipe médicale.

Actuellement, d'autres plantes sont étudiées dans le domaine de l'endométriose, mais encore faiblement documentées.

Même si les activités de ces plantes dans l'endométriose ont été démontrées par des études, elles doivent être complétées car aucune d'entre elle ne fait à ce jour l'objet d'une recommandation officielle et validée par les autorités. La plupart de ces études se limitent effectivement à des modèles *in vitro*, *in vivo* chez le rongeur ou le lapin ou à des échantillons avec un nombre limité et insuffisant de volontaires. Cependant, elles sont encourageantes et présentent des perspectives intéressantes.

Ces éléments représentent en effet des pistes de recherches et davantage d'études et de preuves doivent être apportées pour l'indication thérapeutique, de façon fondée et exhaustive.

Au comptoir, il conviendra d'écouter de façon attentive les patientes atteintes d'endométriose. Il pourra être judicieux de questionner ces patientes sur leur consommation d'antalgiques et de les orienter si besoin vers un médecin spécialisé. De plus, on pourra soumettre l'existence des thérapeutiques complémentaires, comme la phytothérapie, l'acupuncture, l'ostéopathie ou le yoga en demandant aux patientes d'évoquer ce sujet avec leur gynécologue. Des conseils hygiéno-diététiques pourront aussi intervenir dans la discussion et être apportés aux patientes. Enfin, on saura orienter ces femmes vers des associations de patientes comme « Endofrance », « ENDOmind », « Ensemble contre l'endométriose » ou « Mon Endométriose Ma Souffrance », où des groupes de parole sont régulièrement organisés. Les rôles d'écoute, de conseil et d'orientation médicale du pharmacien d'officine, professionnel de santé de proximité, seront ainsi mis en œuvre dans ce contexte.

Dans le même sens et pour apporter un conseil complet aux patientes, il pourrait être intéressant d'étudier l'aromathérapie, l'homéopathie, la neurostimulation électrique transcutanée, le tai chi, l'hypnose, les thérapies cognitivo-comportementales ou les cures thermales comme un autre recours thérapeutique de l'endométriose, en complément des traitements conventionnels.

Bibliographie

1. Abbara A. Livre interactif en gynécologie obstétrique [Internet]. 2016 [cité 19 janv 2019]. Disponible sur: http://www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/accueil.html
2. Dictionnaire Le Petit Larousse illustré 2017. Larousse; 2017 2048 p. (Petit Larousse).
3. Euréka Santé Vidal. [Internet]. [cité 19 janv 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/>
4. Heute N. Epidémiologie et biostatistiques médicales. 2014 2015; UFR Sciences Pharmaceutiques de Caen.
5. Provost M. Flore vasculaire de Basse-Normandie. 2ème édition. Presses Universitaires de Caen; 2013. 420 p. (Botanique).
6. Rameau, Dumé, Gauberville, Mansion. Flore forestière française. 2ème édition. Institut pour le développement forestier; 2018. 2464 p. (Guide écologique).
7. InVS. Endométriose, Indicateurs sanitaires - Incidence et analyses épidémiologiques, Reproduction humaine et environnement, Environnement et santé, Dossiers thématiques [Internet]. [cité 2 oct 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Environnement-et-sante/Reproduction-humaine-et-environnement/Indicateurs-sanitaires-Incidence-et-analyses-epidemiologiques/Endometriose>
8. Chapron C, Candau Y. Idées reçues sur l'endométriologie. Le Cavalier Bleu. Paris: Dubray; 2018. 131 p. (Idées reçues).
9. CNGOF et HAS - Service des bonnes pratiques professionnelles. Prise en charge de l'endométriologie HAS. 2017;39.
10. Quintin J. Phytothérapie. Cours MS2-52 4ème année; 2016; UFR Sciences Pharmaceutiques de Caen.
11. McCracken T. Atlas d'anatomie humaine : une anatomie concise du corps humain avec représentation schématique tridimensionnelle. Vigot. Paris; 2006. 160 p.
12. Leveque S. Etude comparative des résultats de l'ICSI au CHU de Nantes selon l'origine des spermatozoïdes. [Nantes]: thèse de pharmacie; 2003.
13. Peretti F, Maes B. Manuel d'anatomie générale avec notions de morphogénèse et d'anatomie comparée: introduction à la clinique. Paris: Ellipses; 2010.
14. Kamina P. Anatomie clinique. 2ème. Paris: Maloine; 2006.
15. Giraud J-R, Rotten D, Brémond A, Poulain P. Gynécologie : connaissances et pratiques. Masson. Paris; 2002. 346 p. (ABREGES).
16. CNGOF. Le cycle menstruel [Internet]. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens de France (CNGOF). [cité 30 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.cngof.fr/communiqués-de-presse/103-le-cycle-menstruel>

17. Voisin Chiret A-S. De la conception à la naissance: Physiologie maternelle et pharmacologie thérapeutique de la reproduction humaine. Cours UE Optionnelle UES6-8-7 L3; 2015; UFR Sciences Pharmaceutiques de Caen.
18. Gervais R, Willoquet G. GPC Guide Pharmaco Clinique. 5^e éd. Le Moniteur des Pharmacies; 2017. 1753 p.
19. Ameli. Comprendre l'endométriose [Internet]. [cité 16 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/endometriose/definition-facteurs-favorisants>
20. Chapron C, Dubuisson JB, Chopin N, Foulot H, Jacob S, Vieira M, et al. L'endométriose pelvienne profonde : prise en charge thérapeutique et proposition d'une « classification chirurgicale ». Gynécologie Obstétrique Fertil. 2003;31(3):197-206.
21. Belaisch J, Audebert A, Brosens I-A, Canis M, Leroy J-L, Tran D-K. L'endométriose (précis de gynécologie obstétrique). Masson. Paris; 2003. 330 p.
22. Terrosi P, Graesslin O. Endométriose : du signe clinique au diagnostic. Médecine Thérapeutique Médecine Reprod. 1 janv 2007;9(1):21-34.
23. Sadoul G, Benifla J-L, Beuret-Sadoul T, Madelenat P. Atlas de gynécologie (colposcopie, vulvoscopie, hystérocopie, coelioscopie). Masson. Paris; 2009. 355 p.
24. Lansac J, Marret H, Leconte P, Péron A. Gynécologie pour le Praticien. Paris: Elsevier Masson; 2012.
25. Laboratoire Nutergia. Les antioxydants, système de défense de l'organisme [Internet]. [cité 6 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.nutergia.com/fr/nutergia-votre-expert-conseil/dossiers-bien-etre/antioxydants.php>
26. Tanaka T, Umesaki N, Mizuno K, Fujino Y, Ogita S. Anti-endometrial IgM autoantibodies in endometriotic patients: a preliminary study. Clin Exp Obstet Gynecol. 2000;27(2):133-7.
27. Poncelet C, Sifer C. Physiologie, pathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain. Springer Science & Business Media; 2011. 675 p.
28. Guasch G. Dérégulation moléculaire et cancer: prolifération, survie et inhibition de l'apoptose. In: IMGT Education (Lefranc M-P. and Lefranc G, eds.) IMGT, the ImMunoGeneTics - induction de la prolifération et de la survie cellulaire par la protéine de fusion BCR-ABL [Internet]. [cité 2 oct 2018]. Disponible sur: http://www.imgt.org/IMGTeducation/Tutorials/Cancer/_FR/GGuaschThesis/deregulation.html
29. Jones RK, Searle RF, Bulmer JN. Apoptosis and bcl-2 expression in normal human endometrium, endometriosis and adenomyosis. Hum Reprod Oxf Engl. 1998;13(12):3496-502.
30. Chantraine C, DeClerck Y. Les métalloprotéases matricielles et leurs inhibiteurs synthétiques dans la progression tumorale. médecine/sciences. 2002;18(5):565-75.
31. Bruner-Tran K, Herington J, Duleba A, Taylor H, Osteen K. Medical Management of Endometriosis: Emerging Evidence Linking Inflammation to Disease Pathophysiology. Minerva Ginecol. 2013;65(2):199-213.

32. Swarnakar S, Paul S. Curcumin arrests endometriosis by downregulation of matrix metalloproteinase-9 activity. *Indian J Biochem Biophys.* févr 2009;46(1):59-65.
33. Gallard F. Endométriose et rôles du pharmacien d'officine dans le parcours de soins d'une patiente à profil endométriosique. Thèse de pharmacie Limoges; 2013.
34. Endométriose [Internet]. Inserm. [cité 8 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/endometriose>
35. Osteen K, Bruner-Tran K, Ong D, Eisenberg E. Paracrine mediators of endometrial matrix metalloproteinase expression: potential targets for progestin-based treatment of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;955:139-46; discussion 157-158, 396-406.
36. Paillocher N., Paris L., BouSSION F., Cotici V., Croué A., Anglade E., Catala L., Descamps P. Endométrioses ovariens. EMC-Gynécologie. Vol.1; 2006.
37. Ouzounian S, Chabbert-Bufferet N. Physiopathologie de l'endométriose. 2007;9:4.
38. Paris L, Paillocher N, Simon G, Ledigabel J-F, Catala L, Descamps P. Disménorrhées. *Datatraitesgy00-43802* [Internet]. 23 juill 2008 [cité 16 oct 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/178874>
39. Graesslin O, Dedecker F, Gabriel R, Quereux F, Quereux C. Disménorrhées. *Datatraitesgy00-38999* [Internet]. [cité 16 oct 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/25624#N10455>
40. Production Valley / CapaPresse. Devenir maman...Notre combat contre l'endométriose. TF1; 2018.
41. L'échelle visuelle analogique (EVA) [Internet]. [cité 8 oct 2018]. Disponible sur: http://www.antalvite.fr/pdf/echelle_visuelle_analogique.htm
42. Ivi. Tout savoir sur l'endométriose : la première cause d'infertilité féminine en France [Internet]. IVI. 2017 [cité 5 oct 2018]. Disponible sur: <https://ivi-fertilite.fr/blog/tout-savoir-sur-lendometriose-la-premiere-cause-dinfertilite-feminine/>
43. EndoFrance. Le diagnostic de l'Endométriose [Internet]. Association EndoFrance. [cité 13 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.endofrance.org/la-maladie-endometriose/diagnostic-endometriose/>
44. CNGOF. La ménopause [Internet]. [cité 8 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.cngof.fr/communiqués-de-presse/108-menopause>
45. Treloar SA, Bell TA, Nagle CM, Purdie DM, Green AC. Early menstrual characteristics associated with subsequent diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1 juin 2010;202(6):534.e1-534.e6.
46. Missmer S, Chavarro J, Malspeis S, Bertone-Johnson E, Hornstein M, Spiegelman D, et al. A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2010;25(6):1528-35.
47. Parazzini F, Cipriani S, Bravi F, Pelucchi C, Chiaffarino F, Ricci E, et al. A metaanalysis on alcohol consumption and risk of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1 août 2013;209(2):106.e1-106.e10.

48. Bravi F, Parazzini F, Cipriani S, Chiaffarino F, Ricci E, Chiantera V, et al. Tobacco smoking and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2014;4(12):e006325.
49. Venesson J. Endométriose : un avenir pour les solutions naturelles ? [Internet]. Site Officiel. 2013 [cité 9 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.julienvenesson.fr/endometriose-un-avenir-pour-les-solutions-naturelles/>
50. Goldgewicht C. Dioxines et endométriose : une hypothèse plausible. *Environ Risques Santé* [Internet]. 2002 [cité 9 oct 2018];1(3). Disponible sur: https://www.jle.com/fr/revues/ers/e-docs/dioxines_et_endometriose_une_hypothese_plausible__3333/breve.phtml?tab=texte
51. Balleyguier C, Perrot N, Ardaens Y, Frey I, Kinkel K, Taieb S. *IRM Sein-Gynécologie-Obstétrique*. Masson. 2008. 413 p. (Imagerie médicale ; diagnostic).
52. Resendo. Endometriose, Information, Resendo [Internet]. [cité 15 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.resendo.fr/endometriose-a-savoir>
53. Société Française de Radiologie. Journées Françaises de Radiologie 2018. Le patient et son radiologue : Endométriose - YouTube [Internet]. [cité 15 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=q3kFXmoyfGs>
54. WordPress. Les stades de l'endométriose : quelle origine et quelle signification ? [Internet]. [cité 10 déc 2018]. Disponible sur: <https://oz2020blog.wordpress.com/2016/03/18/les-stades-de-lendometriose-quelle-origine-et-quelle-signification/>
55. Entretien avec un gynécologue-obstétricien. 2018.
56. EndoFrance. Quels sont les traitements de l'endométriose ? [Internet]. Association EndoFrance. [cité 15 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.endofrance.org/la-maladie-endometriose/traitements-endometriose/>
57. OMS | Vos questions les plus fréquentes [Internet]. WHO. [cité 22 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/suggestions/faq/fr/>
58. Azoulay C. Endométriose : options thérapeutiques médicales. 2007;9(1):5.
59. Voisin Chiret A-S. Les analgésiques non opioïdes. Cours SU-UE2 DFGSP3; 2015; UFR Sciences Pharmaceutiques de Caen.
60. Vidal recos - Dysménorrhées - Prise en charge [Internet]. [cité 27 oct 2018]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1713/dysmenorrhées/prise_en_charge/
61. Vaubourdolle M. Médicament. Pharmacie - Biologie : concours de l'internat et formation continue. Wolters Kluwer SA. Rueil-Malmaison; 2013. 952 p. (Le moniteur des pharmacies; vol. 4).
62. Vidal France. Vidal 2018. Issy-les-Moulineaux. [Internet] Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>

63. Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques. Description et mode d'action des différentes classes de contraception hormonale [Internet]. 2011 sept 1 [cité 22 oct 2018]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/endocrinologie/enseignement/contraception_hormo/site/html/1.html
64. Kohama T. Effect of French Maritime Pine Bark Extract on Endometriosis as Compared with Leuprorelin Acetate. *J Reprod Med.* 2007;52(8):6.
65. Louchahi J. Conception et contraception. Cours UE Optionnelle UES6-8-7 L3; 2015; UFR Sciences Pharmaceutiques de Caen.
66. HAS. Contraceptifs oraux estroprogestatifs : préférez les « pilules » de 1ère ou 2ème génération - Bon usage du médicament [Internet]. 2012 [cité 10 déc 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/contraceptis_oraux_3_g_fiche_bum.pdf
67. HAS, CNOGF. Prise en charge de l'endométriose - argumentaire scientifique et recommandations de bonne pratique. 2017;399.
68. Santé publique France. Choisir Sa Contraception [Internet]. [cité 22 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.choisirsacontraception.fr/moyens-de-contraception/la-pilule/les-pilules-combineses.htm>
69. ANSM. Contraceptifs hormonaux combinés : rester conscient des différences entre les spécialités face au risque thromboembolique, de l'importance des facteurs de risque individuels, et être attentif aux manifestations cliniques - Lettre aux professionnels de santé [Internet]. [cité 22 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Contraceptifs-hormonaux-combines-rester-conscient-des-differences-entre-les-specialites-face-au-risque-thromboembolique-de-l-importance-des-facteurs-de-risque-individuels-et-etre-attentif-aux-manifestations-cliniques-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
70. Haute Autorité de Santé - Contraception hormonale orale : dispensation en officine [Internet]. [cité 23 oct 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1720982/fr/contraception-hormonale-orale-dispensation-en-officine
71. Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction. Les traitements médicamenteux de l'endométriose génitale (en dehors de l'adénomyose) : argumentaire. avr 2007;36(2):201-34.
72. HAS. Prise en charge de l'endométriose - Argumentaire scientifique. 2017;399.
73. ANSM. Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé. Compte-rendu de la séance du 24 mars 2015 approuvé le 30 juin 2015. :19.
74. Quaas AM, Weedin EA, Hansen KR. On-label and off-label drug use in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril.* mars 2015;103(3):612-25.

75. ANSM. Acétate de cyprotérone (Androcur et génériques) et risque de méningiome : conduite à tenir - Lettre aux professionnels de santé [Internet]. [cité 28 oct 2018]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Acetate-de-cyproterone-Androcur-et-generiques-et-risque-de-meningiome-conduite-a-tenir-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
76. Le moniteur des pharmacies - Le méningiome. 13 oct 2018;(3242).
77. Le Quotidien du Médecin. Androcur : un formulaire d'accord de soins à co-signer tous les ans avec les patients [Internet]. [cité 11 déc 2018]. Disponible sur: https://www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/article/2018/12/04/androcur-un-formulaire-daccord-de-soins-co-signer-tous-les-ans-avec-les-patients_863704
78. Procureur A. Agonistes et antagonistes de la LH-RH [Internet]. [cité 28 oct 2018]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/agonistes-et-antagonistes-de-la-lh-rh>
79. Crosignani P-G, De Cecco L, Gastaldi A, Venturini P-L, Oldani S, Vegetti W, et al. Leuprolide in a 3-monthly versus a monthly depot formulation for the treatment of symptomatic endometriosis : a pilot study. 1996;11(12):2732-5.
80. Laboratoire Takeda. Information médicale au sujet de l'Enantone(r). 2018.
81. Laboratoire Ipsen. Information médicale au sujet du Décapeptyl(r). 2019.
82. Fernandez H, Lucas C, Hédon B, Meyer JL, Mayenga JM, Roux C. One year comparison between two add-back therapies in patients treated with a GnRH agonist for symptomatic endometriosis: a randomized double-blind trial. Hum Reprod. 1 juin 2004;19(6):1465-71.
83. Résumé des Caractéristiques du Produit : Décapeptyl LP 22,5 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée [Internet]. [cité 23 oct 2018]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0303883.htm>
84. La rédaction d'Allodocteurs.fr. Endométriose : à quelles conditions les femmes peuvent-elles faire congeler leurs ovocytes ? [Internet]. Franceinfo. 2018 [cité 11 déc 2018]. Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/endometriose-a-quelles-conditions-les-femmes-peuvent-elles-faire-congeler-leurs-ovocytes_3000107.html
85. Novella-Maestre E, Carda C, Noguera I, Ruiz-Sauri A, García-Velasco J, Simón C, et al. Dopamine agonist administration causes a reduction in endometrial implants through modulation of angiogenesis in experimentally induced endometriosis. Hum Reprod Oxf Engl. 2009;24(5):1025-35.
86. Schwertner A, Conceição Dos Santos CC, Costa GD, Deitos A, de Souza A, de Souza ICC, et al. Efficacy of melatonin in the treatment of endometriosis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pain. juin 2013;154(6):874-81.
87. Venesson J. Mélatonine : un antidouleur méconnu que la France veut interdire [Internet]. 2018 [cité 11 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.julienvenesson.fr/melatonine-un-antidouleur-meconnu-que-la-france-veut-interdire/>

88. Endométriose : lancement de la première étude d'envergure [Internet]. [cité 30 oct 2018]. Disponible sur: <https://compare.aphp.fr/actualites/130-la-communaute-de-patients-pour-la-recherche-de-l-ap-hp-lance-la-premiere-etude-d-envergure-dediee-a-l-endometriose.html>
89. EndoFrance. Centre de référence de l'endométriose à Rouen soutenu par EndoFrance [Internet]. Association EndoFrance. 2014 [cité 28 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.endofrance.org/rouen-centre-labellise/>
90. EndoFrance. 1er programme d'ETP en endométriose labellisé [Internet]. Association EndoFrance. 2016 [cité 28 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.endofrance.org/1er-programme-deducation-therapeutique-patient-endometriose-labellise/>
91. EndoFrance. Marche mondiale contre l'endométriose 2018 [Internet] [cité 29 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.endofrance.org/marche-mondiale-contre-lendometriose-2018/>
92. Chabrier J-Y. Plantes médicinales et formes d'utilisation en phytothérapie. Lorraine; 2010.
93. Vidal. Le guide des plantes qui soignent. Vidal. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2010. 465 p.
94. OMS | Médecine traditionnelle [Internet]. [cité 5 nov 2018]. Disponible sur: http://www.who.int/topics/traditional_medicine/fr/
95. Ordre National des pharmaciens. Le médicament. [Internet]. [cité 5 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Champs-d-activites/Le-medicament>
96. ANSM, Pharmacopée française 2000. Plantes médicinales *Plantae medicinales* - définition [Internet]. ANSM; 2000 [cité 5 nov 2018]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/db4888b0c367709470e4bb26a546fb46.pdf
97. Prigent A. Médecine par les plantes : des traitements à manier avec prudence [Internet]. [cité 5 nov 2018]. Disponible sur: <http://sante.lefigaro.fr/article/phytotherapie-la-medecine-par-les-plantes-suscite-un-regain-d-interet/>
98. eFlore – Tela Botanica [Internet]. [cité 24 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.tela-botanica.org/eflore/>
99. Ghedira K, Goetz P. Le Gattilier - monographie. Paris Ed Condé. 2016;264-8.
100. Wichtl M, Anton R. Plantes thérapeutiques - tradition, pratique officinale, science et thérapeutique 2ème édition. Edicions TEC&DOC. Lavoisier; 2003. 689 p.
101. Bruneton J. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales 4ème édition. Editions TEC&DOC. Lavoisier; 2009. 1269 p.
102. Porse S. Vitex agnus-castus: Foliage. GNU Free Documentation [Internet]. 2006 [cité 30 oct 2018]. Disponible sur: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Vitex-agnus-castus-foliage.JPG>

103. ANSM, Pharmacopée française 2004. Monographie du gattilier pour préparations homéopathiques [Internet]. ANSM; 2004 [cité 30 oct 2018]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9bba19a75307d5e78dc5f8ac68b7d1bc.pdf
104. Pubchem. Vitexilactone [Internet]. [cité 4 déc 2018]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/21636178>
105. Pubchem. Casticin [Internet]. [cité 4 déc 2018]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5315263>
106. Liu J, Burdette JE, Sun Y, Deng S, Schlecht SM, Zheng W, et al. Isolation of linoleic acid as an estrogenic compound from the fruits of *Vitex agnus-castus* L. (chaste-berry). *Phytomedicine*. 2004;11(1):18-23.
107. Wuttke W, Jarry H, Christoffel V, Spengler B, Seidlová-Wuttke D. Chaste tree (*Vitex agnus-castus*) – Pharmacology and clinical indications. *Phytomedicine*. janv 2003;10(4):348-57.
108. Liu J, Burdette JE, Xu H, van Breemen RB, Bhat KP, Booth N, Constantinou AI, Pezzuto JM, Fong HH, Farnsworth NR, Bolton JL. Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 30 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11368622>
109. Milewicz A, Gejdel E, Sworen H, Sienkiewicz L, Jedrzejak J, Teucher T, Schmitz H. *Vitex agnus castus* extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia. Results of a randomized placebo-controlled double-blind study - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 30 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8369008>
110. European Union herbal monograph on *Vitex agnus-castus* L., fructus. :8.
111. Schellenberg R, Schrader E, Kunze G, Pfaff ERn Massing A, Wältner H, Kirshbaum M, Boedecker RH, Dudeck J. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study [Internet]. [cité 30 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC26589/>
112. EurekaSanté par VIDAL. Le Gattilier. [Internet]. [cité 30 oct 2018]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/gattilier-vitex-agnus-castus.html>
113. Jourdan J-P. Curcuma et curcumine: de l'histoire aux intérêts thérapeutiques. Thèse de pharmacie à l'Université de Caen. 2015. 135 p.
114. Portail Santé Phyto. Curcuma. Informations extraites du Précis de Phytothérapie en partenariat avec les Editions ALPEN [Internet]. [cité 16 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.santephyto.fr/plantes/curcuma>
115. FruitXpress. Rhizome de curcuma longa [Internet]. [cité 16 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.fruitxpress.ee/kogu-valik/eksootika/kurkum.html>

116. Vielle H. Les vertus de la curcumine, propriétés et molécule [Internet]. Work for human longevity. [cité 16 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.longlonglife.org/fr/transhumanisme-longevite/complements-anti-veillissement/curcumine-curcuma-anti-inflammatoire-anti-oxydant-contre-le-veillissement/attachment/les-vertus-de-la-curcumine-proprietes-molecule/>
117. Pubchem. Curcumin [Internet]. [cité 4 déc 2018]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/969516>
118. Ying Zhang. Curcumin inhibits endometriosis endometrial cells by reducing estradiol production [Internet]. 2013 [cité 6 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3941414/>
119. Jana S, Paul S, Swarnakar S. Curcumin as anti-endometriotic agent: implication of MMP-3 and intrinsic apoptotic pathway. *Biochem Pharmacol.* 2012;83(6):797-804.
120. Jana S, Rudra D, Paul S, Snehasikta S. Curcumin delays endometriosis development by inhibiting MMP-2 activity. *Indian J Biochem Biophys.* 2012;49(5):342-8.
121. Bhandarkar S, Arbiser J. Curcumin as an inhibitor of angiogenesis. *Adv Exp Med Biol.* 2007;595:185-95.
122. Shoba G, Joy D, Joseph T, Majeed M, Rajendran R, Srinivas PSSR. Influence of Piperine on the Pharmacokinetics of Curcumin in Animals and Human Volunteers. *Planta Med.* mai 1998;64(04):353-6.
123. Cheikh A. Etudes chimiques et biologiques d'*Aframomum sceptrum* (*Zingiberaceae*) et de la curcumine. Thèse présentée à l'unité de formation et de recherche de la faculté de pharmacie de Châtenay-Malabry - Université Paris-Sud. 2012. 161 p.
124. Pareek A, Suthar M, Rathore G, Bansal V. Feverfew (*Tanacetum parthenium* L.): A systematic review. *Pharmacogn Rev.* 2011;5(9):103.
125. Pubchem. Parthenolide [Internet]. [cité 4 déc 2018]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7251185>
126. Bina F, Soleymani S, Toliat T, Hajimahmoodi M, Tabarrai M, Abdollahi M, et al. Plant-derived medicines for treatment of endometriosis: A comprehensive review of molecular mechanisms. *Pharmacol Res.* 2009;139:76-90.
127. Takai E, Taniguchi F, Nakamura K, Uegaki T, Iwabe T, Harada T. Parthenolide reduces cell proliferation and prostaglandin estradiol synthesis in human endometriotic stromal cells and inhibits development of endometriosis in the murine model. *Fertil Steril.* 1 oct 2013;100(4):1170-8.
128. Kong F, Chen Z, Li Q, Tian X, Zhao J, Yu K, You Z, Zou P. Inhibitory effects of parthenolide on the angiogenesis induced by human multiple myeloma cells and the mechanism. - PubMed - NCBI. 2008. [Internet]. [cité 19 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18846331>
129. Eureka santé par Vidal. Elusanes grande camomille [Internet]. [cité 19 nov 2018]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gf890001-ELUSANES-GRANDE-CAMOMILLE.html>

130. Laboratoire 3 chênes Pharma. Dossier scientifique de Dymecalm®. 2017.
131. Nessman P. Comment cultiver le pin des Landes ou pin maritime (*Pinus pinaster*) [Internet]. Rustica.fr. [cité 24 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.rustica.fr/articles-jardin/pin-maritime-pinus-pinaster,8417.html>
132. Grandmont JP. Rhytidomes du pin maritime. In : Wikipédia. CC BY 3.0 [Internet]. 2018 [cité 19 nov 2018]. Disponible sur : https://fr.wikipedia.org/wiki/Pinus_pinaster#/media/File:Pinus_pinaster_JPG2.jpg
133. Calvero. Chemical structure of ferulic acid. In : Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 18 déc 2018]. Disponible sur : https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Acide_f%C3%A9rulique&oldid=148545564#/media/File:Ferulic_acid_acsv.svg
134. Neurotiker. Structure de l'acide caféique. In: Wikipédia [Internet]. 2008 [cité 18 déc 2018]. Disponible sur : https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Acide_caf%C3%A9rique&oldid=154339398
135. Euréka Santé par VIDAL. Flavonoïdes (polyphénols). [Internet]. EurekaSanté. [cité 6 nov 2018]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/flavonoides-polyphenols.html>
136. WikiPhyto. Oligomères proanthocyanidoliques. 2018. [Internet]. [cité 26 nov 2018]. Disponible sur: http://www.wikiphyto.org/w/index.php?title=Oligom%C3%A8res_proanthocyanidoliques&redirect=no
137. Fvasconcellos. Skeletal formula of epigallocatechin (galocatechol). In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 4 déc 2018]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Gallocat%C3%A9chol&oldid=151711880>
138. Kisspng. Flavan-3-ol Gallocatechol Structure de l'Épigallocatechine gallate de Taxifoline - la science. [Internet]. Kisspng.com. [cité 4 déc 2018]. Disponible sur: <https://fr.kisspng.com/png-nq2r25/>
139. Schäfer A, Chovanová Z, Muchová J, Sumegová K, Liptáková A, Duracková Z, et al. Inhibition of COX-1 and COX-2 activity by plasma of human volunteers after ingestion of French maritime pine bark extract (Pycnogenol). *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother.* janv 2006;60(1):5-9.
140. Canali R, Comitato R, Schonlau F, Virgili F. The anti-inflammatory pharmacology of Pycnogenol in humans involves COX-2 and 5-LOX mRNA expression in leukocytes. *Int Immunopharmacol.* 2009;9(10):1145-9.
141. Cho KJ, Yun CH, Yoon DY, Cho YS, Rimbach G, Packer L, et al. Effect of bioflavonoids extracted from the bark of *Pinus maritima* on proinflammatory cytokine interleukin-1 production in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1 oct 2000;168(1):64-71.
142. Maia H, Haddad C, Casoy J. Combining oral contraceptives with a natural nuclear factor-kappa B inhibitor for the treatment of endometriosis-related pain. *Int J Womens Health.* 2013;6:35-9.

143. Suzuki N, Uebaba K, Kohama T, Moniwa N, Kanayama N, Koike K. French maritime pine bark extract significantly lowers the requirement for analgesic medication in dysmenorrhea: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Reprod Med.* mai 2008;53(5):338-46.
144. Souccar T. Le pycnogénol, qu'est-ce que c'est ? [Internet]. Thierry Souccar Editions. [cité 6 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.thierrysouccar.com/sante/info/le-pycnogenol-quest-ce-que-cest-2362>
145. Köhler FE. Camellia sinensis plant, with cross-section of the flower (lower left) and seeds (lower right) [Internet]. [cité 27 nov 2018]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/wiki/Camellia_sinensis#/media/File:Camellia_sinensis_-_K%C3%B6hler%E2%80%93s_Medizinal-Pflanzen-025.jpg
146. Pubchem. Epigallocatechin gallate [Internet]. [cité 4 déc 2018]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/65064>
147. Wang CC, Xu H, Man GCW, Zhang T, Chu KO, Chu CY, et al. Prodrug of green tea epigallocatechin-3-gallate (Pro-EGCG) as a potent anti-angiogenesis agent for endometriosis in mice. *Angiogenesis.* janv 2013;16(1):59-69.
148. Xu H, Lui WT, Chu CY, Ng PS, Wang CC, Rogers MS. Anti-angiogenic effects of green tea catechin on an experimental endometriosis mouse model. *Hum Reprod Oxf Engl.* mars 2009;24(3):608-18.
149. Xu H, Becker CM, Lui WT, Chu CY, Davis TN, Kung AL, et al. Green tea epigallocatechin-3-gallate inhibits angiogenesis and suppresses vascular endothelial growth factor C/vascular endothelial growth factor receptor 2 expression and signaling in experimental endometriosis in vivo. *Fertil Steril.* oct 2011;96(4):1021-8.
150. Rashidi B, Malekzadeh M, Goodarzi M, Masoudifar A, Mirzaei H. Green tea and its anti-angiogenesis effects. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother.* mai 2017;89:949-56.
151. Laschke M, Schwender C, Scheuer C, Vollmar B, Menger M. Epigallocatechin-3-gallate inhibits estrogen-induced activation of endometrial cells in vitro and causes regression of endometriotic lesions in vivo. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2008;23(10):2308-18.
152. EMA. Assessment report on Camellia sinensis (L.) Kuntze, non fermentatum folium. :40.
153. ANSM. Evaluation des risques liés à l'utilisation des produits de santé à des fins d'amaigrissement - rapport d'expertise. 2012. 36p. [Internet] Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b8f161a334c90198f8e48827e71b34d6.pdf
154. Vidal. Warfarine [Internet]. [cité 27 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/5865/warfarine/>
155. ANSES. Avis de l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif aux risques liées à la présence dans les compléments alimentaires de p-synéphrine ou d'ingrédients obtenus à partir de fruits de Citrus spp. en contenant. [Internet]. 2014 [cité 18 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012sa0200.pdf>

156. Park S, Lim W, Bazer FW, Song G. Apigenin induces ROS-dependent apoptosis and ER stress in human endometriosis cells. - PubMed. 2018. NCBI [Internet]. [cité 26 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28617956>
157. Roux-Sitruk D, Quemoun A-C. Phytothérapie et homéopathie : conseils et associations possibles. Le moniteur des pharmacies. Paris: Newsmed; 2016. 264 p. (Pro-officina).
158. Küpeli Akkol E, Demirel M, Bahadır Acıkara O, Süntar I, Ergene B, Ilhan M, et al. Phytochemical analyses and effects of *Alchemilla mollis* (Buser) Rothm. and *Alchemilla persica* Rothm. in rat endometriosis model. Arch Gynecol Obstet. 2015;292(3):619-28.
159. Takir S, Altun I, Sezgi B, Suzgec-Selcuk S, Mat A, Uydes-Dogan B. Vasorelaxant and blood pressure lowering effects of *alchemilla vulgaris*: A comparative study of methanol and aqueous extracts. Pharmacogn Mag. 2015;11(41):163.
160. Rahnema P, Montazeri A, Huseini H, Kianbakht S, Naseri M. Effect of *Zingiber officinale* R. rhizomes (ginger) on pain relief in primary dysmenorrhea: a placebo randomized trial. BMC Complement Altern Med. 10 juill 2012;12:92.
161. Ferella L, Bastón J, Bilotas M, Singla J, González A, Olivares C, et al. Active compounds present in *Rosmarinus officinalis* leaves and *Scutellaria baicalensis* root evaluated as new therapeutic agents for endometriosis. Reprod Biomed Online [Internet]. 2018 [cité 29 nov 2018]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1472648318305236>
162. Demirel MA, Suntar I, Ilhan M, Keles H, upel Akkol E. Experimental endometriosis remission in rats treated with *Achillea biebersteinii* Afan.: histopathological evaluation and determination of cytokine levels - European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology [Internet]. [cité 13 nov 2018]. Disponible sur: [https://www.ejog.org/article/S0301-2115\(14\)00034-7/fulltext](https://www.ejog.org/article/S0301-2115(14)00034-7/fulltext)
163. Kim J, Jung S, Yang Y, Ahn J, Cho J, Lee K, et al. *Artemisia* leaf extract induces apoptosis in human endometriotic cells through regulation of the p38 and NFκB pathways. J Ethnopharmacol. 2013;145(3):767-75.
164. Nogueira Neto J, Lindoso M, Coelho L, Carvalho R, Rodrigues T, Araújo A, et al. Changes in the volume and histology of endometriosis foci in rats treated with copaiba oil. Acta Cir Bras. 2011;26 Suppl 2:20-4.
165. Nogueira Neto J, Coelho T, Aguiar G, Carvalho L, de Araújo A, Girão M, et al. Experimental endometriosis reduction in rats treated with *Uncaria tomentosa* (cat's claw) extract. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011;154(2):205-8.
166. Machado DE, Rodrigues-Baptista K, Alessandra-Perini J, Soares de Moura R, dos Santos T, Pereira K, et al. *Euterpe oleracea* Extract (Açaí) Is a Promising Novel Pharmacological Therapeutic Treatment for Experimental Endometriosis. PLoS ONE [Internet]. 2016 [cité 13 nov 2018];11(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5113045/>
167. Saltan G, Süntar I, Ozbilgin S, Ilhan M, Demirel MA, Oz BE, et al. *Viburnum opulus* L.: A remedy for the treatment of endometriosis demonstrated by rat model of surgically-induced endometriosis. J Ethnopharmacol. 4 déc 2016;193:450-5.

168. ANSM, Pharmacopée française 2017. Liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement [Internet]. 2017 [cité 7 janv 2019]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9efaa71075f10658632e2dbbd7b95c73.pdf
169. ANSM, Pharmacopée française 2017. Liste B des plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu [Internet]. 2017 [cité 7 janv 2019]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f451da022a173c9f6d9e9b529ac57636.pdf
170. Park S, Lim W, Song G. Delphinidin induces antiproliferation and apoptosis of endometrial cells by regulating cytosolic calcium levels and mitochondrial membrane potentia... - PubMed. 2018. NCBI [Internet]. [cité 27 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=delphinidin%20endometriosis&cmd=correctspelling>
171. Xiao YH, Chen DP, Yan JH, Yokoyama Y. Mechanism of action of Tripterygium Wilfordii polyglycoside on experimental endometriosis. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2002;23(1):63-7.
172. Zhou Z-H, Weng Q, Zhou J-H, Zhou J. Extracts of *Salvia Miltiorrhiza* Bunge on the Cytokines of Rat Endometriosis Models. *Afr J Tradit Complement Altern Med.* 2 avr 2012;9(3):303-14.
173. Collins N, Lessey E, DuSell C, McDonnell D, Fowler L, Palomino W, et al. Characterization of Antiestrogenic Activity of the Chinese Herb, *Prunella vulgaris*, Using In Vitro and In Vivo (Mouse Xenograft) Models. *Biol Reprod.* 2009;80(2):375-83.
174. Hong M, Hua Y, Yu L, Sun X, Li X, Zhu Q. Effect of TCTS on experimental endometriosis of rats. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi Zhongguo Zhongyao Zazhi China J Chin Mater Medica.* 2003;28(1):69-72.
175. Parazzini F, Chiaffarino F, Surace M, Chatenoud L, Cipriani S, Chiantera V, et al. Selected food intake and risk of endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2004;19(8):1755-9.
176. Trabert B, Peters U, De Roos AJ, Scholes D, Holt VL. Diet and risk of endometriosis in a population-based case-control study. 2011. [Internet]. [cité 28 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3374872/>
177. Pubchem. Resveratrol [Internet]. [cité 4 déc 2018]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/445154>
178. Kolahdouz Mohammadi R, Arablou T. Resveratrol and endometriosis: In vitro and animal studies and underlying mechanisms (Review). *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother.* 2017;91:220-8.
179. Ozcan Cenksoy P, Oktem M, Erdem O, Karakaya C, Cenksoy C, Erdem A, et al. A potential novel treatment strategy: inhibition of angiogenesis and inflammation by resveratrol for regression of endometriosis in an experimental rat model. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* mars 2015;31(3):219-24.

180. Ergenoğlu A, Yeniel A, Erbaş O, Aktuğ H, Yildirim N, Ulukuş M, et al. Regression of endometrial implants by resveratrol in an experimentally induced endometriosis model in rats. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif.* 2013;20(10):1230-6.
181. Bruner-Tran KL, Osteen KG, Taylor HS, Sokalska A, Haines K, Duleba AJ. Resveratrol inhibits development of experimental endometriosis in vivo and reduces endometrial stromal cell invasiveness in vitro. *Biol Reprod.* 2011;84(1):106-12.
182. Taguchi A, Wada-Hiraike O, Kawana K, Koga K, Yamashita A, Shirane A, et al. Resveratrol suppresses inflammatory responses in endometrial stromal cells derived from endometriosis: a possible role of the sirtuin 1 pathway. *J Obstet Gynaecol Res.* mars 2014;40(3):770-8.
183. Rudzitis-Auth J, Menger MD, Laschke MW. Resveratrol is a potent inhibitor of vascularization and cell proliferation in experimental endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl.* mai 2013;28(5):1339-47.
184. Bayoglu Tekin Y, Guven S, Kirbas A, Kalkan Y, Tumkaya L, Guvendag Guven E. Is resveratrol a potential substitute for leuprolide acetate in experimental endometriosis? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;184:1-6.
185. Maia H, Haddad C, Pinheiro N, Casoy J. Advantages of the association of resveratrol with oral contraceptives for management of endometriosis-related pain. *Int J Womens Health.* 2012;4:543-9.
186. Mendes da Silva D, Gross L, Neto E, Lessey B, Savaris R. the use of resveratrol as an adjuvant treatment of pain in endometriosis: a randomized clinical trial. *J Endocr Soc.* 2017;1(4):359-69.
187. Park S, Lim W, Bazer FW, Song G. Naringenin induces mitochondria-mediated apoptosis and endoplasmic reticulum stress by regulating MAPK and AKT signal transduction pathways in endometriosis cells. *Mol Hum Reprod.* 01 2017;23(12):842-54.
188. Savaris AL, do Amaral VF. Nutrient intake, anthropometric data and correlations with the systemic antioxidant capacity of women with pelvic endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* oct 2011;158(2):314-8.
189. Gerhard I, Runnebaum B. The limits of hormone substitution in pollutant exposure and fertility disorders. *Zentralbl Gynakol.* 1992;114(12):593-602.
190. Louis GMB, Weiner JM, Whitcomb BW, Sperrazza R, Schisterman EF, Lobdell DT, et al. Environmental PCB exposure and risk of endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2005;20(1):279-85.
191. Porpora MG, Ingelido AM, di Domenico A, Ferro A, Crobu M, Pallante D, et al. Increased levels of polychlorobiphenyls in Italian women with endometriosis. *Chemosphere.* mai 2006;63(8):1361-7.
192. Porpora MG, Medda E, Abballe A, Bolli S, De Angelis I, di Domenico A, et al. Endometriosis and organochlorinated environmental pollutants: a case-control study on Italian women of reproductive age. *Environ Health Perspect.* juill 2009;117(7):1070-5.

193. Buck Louis G, Chen Z, Peterson C, Hediger M, Croughan M, Sundaram R, et al. Persistent lipophilic environmental chemicals and endometriosis: the ENDO Study. *Environ Health Perspect.* 2012;120(6):811-6.
194. Yamamoto A, Harris HR, Vitonis AF, Chavarro JE, Missmer SA. A prospective cohort study of meat and fish consumption and endometriosis risk. *Am J Obstet Gynecol.* août 2018;219(2):178.e1-178.e10.
195. Fung T, Schulze M, Hu F, Hankinson S, Holmes M. A dietary pattern derived to correlate with estrogens and risk of postmenopausal breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;132(3):1157-62.
196. Kobayashi H, Yamada Y, Kanayama S, Furukawa N, Noguchi T, Haruta S, et al. The role of iron in the pathogenesis of endometriosis. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* 2009;25(1):39-52.
197. Lefief-Delcourt A, Charlet O. Mes programmes cétogènes: 100% hypotoxiques : sans produits laitiers, sans gluten, sans excès de viande ! + de gras, zéro sucre [Internet]. Éditions Leduc.s; 2017 [cité 28 nov 2018]. 352 p. Disponible sur: <https://books.google.fr/books?id=hTApDwAAQBAJ>
198. Edgar181. Chemical structure of palmitic acid. 2007. [Internet]. [cité 4 déc 2018]. https://fr.wikipedia.org/wiki/Acide_palmitique#/media/File:Palmitic_acid_structure.png
199. Morice V. Structures Biologiques - Partie 2 les lipides - Chapitre 7 les acides gras [Internet]. [cité 4 déc 2018]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/STbioch/POLY.Chp.7.html>
200. Foobar. Acide gras trans. In: Wikipédia. GNU Free Documentation. [Internet]. 2018 [cité 4 déc 2018]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Acide_gras_trans&oldid=154072881#/media/File:Cis_trans.png
201. Santescience. Oméga 3 : Analyse de ses propriétés et vertus santé [Internet]. [cité 4 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.santescience.fr/omega-3/>
202. Calder PC. n-3 Polyunsaturated fatty acids and inflammation : From molecular biology to the clinic. 2003 ; Wiley Online Library [Internet]. [cité 28 nov 2018]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1007/s11745-003-1068-y>
203. Gazvani MR, Smith L, Haggarty P, Fowler PA, Templeton A. High omega-3:omega-6 fatty acid ratios in culture medium reduce endometrial-cell survival in combined endometrial gland and stromal cell cultures from women with and without endometriosis. *Fertil Steril.* 2001;76(4):717-22.
204. Covens AL, Christopher P, Casper RF. The effect of dietary supplementation with fish oil fatty acids on surgically induced endometriosis in the rabbit. 1988 - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 28 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2832216?dopt=Abstract>
205. ANSES. Les acides gras oméga 3 : fonctions dans l'organisme et besoins alimentaires. [Internet]. [cité 28 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-acides-gras-om%C3%A9ga-3>

206. Mozaffarian D. Trans fatty acids - effects on systemic inflammation and endothelial function. *Atheroscler Suppl.* 2006;7(2):29-32.
207. Association Bleu-Blanc-Cœur. Charte PNNS. [Internet]. [cité 9 déc 2018]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Bleu_Blanc_Coeur.pdf
208. Harris HR, Chavarro JE, Malspeis S, Willett WC, Missmer SA. Dairy-Food, Calcium, Magnesium, and Vitamin D Intake and Endometriosis: A Prospective Cohort Study. 2013. [Internet]. [cité 28 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3626048/>
209. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39(2):365-79, table of contents.
210. Chambers E, Hawrylowicz C. The impact of vitamin D on regulatory T cells. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011;11(1):29-36.
211. Correale J, Ysrraelit MC, Gaitàn MI. Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *Brain : A journal of Neurology - Oxford Academy* [Internet]. [cité 28 nov 2018]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/brain/article/132/5/1146/355854>
212. Tsuchiya M, Miura T, Hanaoka T, Iwasaki M, Sasaki H, Tanaka T, Nakao H, Katoh T, Ikenoue T, Kabuto M, Tsugane S. Effect of soy isoflavones on endometriosis: interaction with estrogen receptor 2 gene polymorphism. 2007 - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 28 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17474167?dopt>
213. Bérubé S, Marcoux S, Maheux R. Characteristics related to the prevalence of minimal or mild endometriosis in infertile women. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. 1998 - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 28 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9730028?dopt>
214. Grodstein F, Goldman MB, Ryan L, Cramer DW. Relation of female infertility to consumption of caffeinated beverages. *Am J Epidemiol.* 15 juin 1993;137(12):1353-60.
215. Britton JA, Westhoff C, Howe G, Gammon MD. Diet and benign ovarian tumors (United States). *Cancer Causes Control CCC.* 2000;11(5):389-401.
216. Korsia-Meffre S. Régime sans gluten hors maladie coeliaque : doutes sur de possibles risques pour la santé. In: VIDAL [Internet]. 2017 [cité 28 nov 2018]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/21378/regime_sans_gluten_hors_maladie_c_liaque_dout_es_sur_de_possibles_risques_pour_la_sante/
217. Marziali M, Venza M, Lazzaro S, Lazzaro A, Micossi C, Stolfi VM. Gluten-free diet: a new strategy for management of painful endometriosis related symptoms? 2012. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 28 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23334113>
218. Montenegro M, Bonoche C, Meola J, Portella R, Ribeiro-Silva A, Brunaldi MO, Ferriani Ra, Rosa-E Silva JC. Effect of physical exercise on endometriosis experimentally induced in rats. 2018. Pubmed. [Internet] Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30231769>
219. Bonoche C, Montenegro M, Rosa e Silva J, Ferriani R, Meola J. Endometriosis and physical exercises: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol RBE.* 2014;12:4.

220. Cramer DW, Wilson E, Stillman RJ, Berger MJ, Belisle S, Schiff I, et al. The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking, and exercise. *JAMA*. 1986;255(14):1904-8.
221. Signorello LB, Harlow BL, Cramer DW, Spiegelman D, Hill JA. Epidemiologic determinants of endometriosis: a hospital-based case-control study. *Ann Epidemiol*. mai 1997;7(4):267-741.
222. Dhillon P, Holt V. Recreational physical activity and endometrioma risk. *Am J Epidemiol*. 2003;158(2):156-64.
223. Vitonis AF, Hankinson SE, Hornstein MD, Missmer SA. Adult physical activity and endometriosis risk. *Epidemiol Camb Mass*. janv 2010;21(1):16-23.
224. Koppán A, Hamori J, Vranics I, Garai J, Kriszbacher I, Bodis J, et al. Pelvic pain in endometriosis: painkillers or sport to alleviate symptoms? *Acta Physiol Hung*. 2010;97(2):234-9.
225. Hernandez S, Cruz ML, Torres-Reveron A, Appleyard C. Impact of physical activity on pain perception in an animal model of endometriosis. *J Endometr Pelvic Pain Disord*. 2015;7(3):89-114.
226. Garavaglia E, Ricci E, Chiaffarino F, Cipriani S, Cioffi R, Viganò P, et al. Leisure and occupational physical activity at different ages and risk of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;183:104-8.
227. Ricci E, Viganò P, Cipriani S, Chiaffarino F, Bianchi S, Rebonato G, et al. Physical activity and endometriosis risk in women with infertility or pain: Systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. oct 2016;95(40):e4957.
228. Bergström I, Freyschuss B, Jacobsson H, Landgren B. The effect of physical training on bone mineral density in women with endometriosis treated with GnRH analogs: a pilot study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005;84(4):380-3.
229. Leone Roberti Maggiore U, Bizzarri N, Scala C, Tafi E, Siesto G, Alessandri F, et al. Symptomatic endometriosis of the posterior cul-de-sac is associated with impaired sleep quality, excessive daytime sleepiness and insomnia: a case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;209:39-43.
230. Nunes FR, Ferreira JM, Bahamondes L. Pain threshold and sleep quality in women with endometriosis. *Eur J Pain Lond Engl*. 2015;19(1):15-20.
231. Bontemps F. *Le conseil à l'officine dans la poche*. 9ème édition. Paris: Le Moniteur des Pharmacies; 2016. 152 p. (Pro-officina).
232. Endometriosis health-profile questionnaire (EHP-30). :5.
233. Aubry G, Ravit M, Thiollier G, Huchon C, Panel P, Fauconnier A. The short form of the endometriosis health profile questionnaire (EHP-5). :13.
234. Questionnaire généraliste SF36 (Qualité de vie) [Internet]. [cité 22 oct 2018]. Disponible sur: http://ile-de-france.drjscs.gouv.fr/sites/ile-de-france.drjscs.gouv.fr/IMG/pdf/qualite_de_vie_sf36.pdf

235. Johnson N, Hummelshoj L, Adamson G, Keckstein J, Taylor H, Abrao M, et al. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod.* 2017;32(2):315-24.
236. The members of the French Endometriosis Study Group (GEE), Tran DK, Belaisch J. Is it time to change the ASRM classification for endometriosis lesions? Proposal for a functional FOATlaRVS classification. *Gynecol Surg.* nov 2012;9(4):369-73.

Annexes

Annexe 1 : Endometriosis health profile questionnaire (EHP-30) (232)

During the last 4 weeks,

How often, because of your endometriosis, have you...

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

11. Felt unable to cope with the pain ?	<input type="checkbox"/>				
12. Generally felt unwell ?	<input type="checkbox"/>				
13. Felt frustated because your symptoms are not getting better ?	<input type="checkbox"/>				
14. Felt frustated because you are not able to control your symptoms ?	<input type="checkbox"/>				
15. Felt unable to forget your symptoms ?	<input type="checkbox"/>				
16. Felt as though your symptoms are rulling your life ?	<input type="checkbox"/>				
17. Felt your symptoms are taking away your life ?	<input type="checkbox"/>				
18. Felt depressed ?	<input type="checkbox"/>				
19. Felt weepy/tearful ?	<input type="checkbox"/>				
20. Felt miserable ?	<input type="checkbox"/>				
21. Had mood swings ?	<input type="checkbox"/>				
22. Felt bad tempered or shot tempered ?	<input type="checkbox"/>				
23. Felt violent or aggressive ?	<input type="checkbox"/>				
24. Felt unable to tell people how you feel ?	<input type="checkbox"/>				
25. Felt others do not understand what you are going through ?	<input type="checkbox"/>				

26. Felt as though others think you are moaning ?	<input type="checkbox"/>				
27. Felt alone ?	<input type="checkbox"/>				
28. Felt frustrated as you cannot always wear the clothes you would choose ?	<input type="checkbox"/>				
29. Felt you appearance has been affected ?	<input type="checkbox"/>				
30. Lacked confidence ?	<input type="checkbox"/>				

Annexe 2 : Endometriosis health profile questionnaire (EHP-5) (233)

	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
PART 1 : During the last 4 weeks, how often, because of your endometriosis, have you...					
1. Found it difficult to walk because of the pain ?	<input type="checkbox"/>				
2. Felt as though symptoms are ruling your life ?	<input type="checkbox"/>				
3. Had mood swings ?	<input type="checkbox"/>				
4. Felt others do not understand what you are going through ?	<input type="checkbox"/>				
5. Felt your appearance has been affected ?	<input type="checkbox"/>				
PART 2 : During the last 4 weeks, how often, because of your endometriosis, have you...					
A. Been unable to carry out duties at work because of the pain ? <i>If not relevant please tick here</i> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
B. Found it difficult to look after your child/children ? <i>If not relevant please tick here</i> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C. Felt worried about having intercourse because of the pain ? <i>If not relevant please tick here</i> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<p>D. Felt doctor(s) think it is all in mind ?</p> <p><i>If not relevant please tick here</i></p> <p><input type="checkbox"/></p>	<p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p>E. Felt frustrated because treatment is not working ?</p> <p><i>If not relevant please tick here</i></p> <p><input type="checkbox"/></p>	<p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p>F. Felt depressed at the possibility of not having children/more children ?</p> <p><i>If not relevant please tick here</i></p> <p><input type="checkbox"/></p>	<p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>

Annexe 3 : Questionnaire généraliste SF36 (qualité de vie) (234)

1. En général, diriez-vous que votre santé est : (cocher ce que vous ressentez)

Excellente Très bonne Bonne Satisfaisante Mauvaise

2. Par comparaison avec il y a un an, que diriez-vous sur votre santé aujourd'hui ?

Bien meilleure qu'il y a un an Un peu meilleure qu'il y a un an

A peu près comme il y a un an Un peu moins bonne qu'il y a un an

Pire qu'il y a un an

3. Vous pourriez vous livrer aux activités suivantes le même jour. Est-ce que votre état de santé vous impose des limites dans ces activités ? Si oui, dans quelle mesure (entourer la flèche)

a. Activités intenses : courir, soulever des objets lourds, faire du sport.

———↓—————↓—————↓—————
Oui, très limité Oui, plutôt limité Pas limité du tout

b. Activités modérées : déplacer une table, passer l'aspirateur.

———↓—————↓—————↓—————
Oui, très limité Oui, plutôt limité Pas limité du tout

c. Soulever et transporter les achats d'alimentations.

———↓—————↓—————↓—————
Oui, très limité Oui, plutôt limité Pas limité du tout

d. Monter plusieurs étages à la suite.

———↓—————↓—————↓—————
Oui, très limité Oui, plutôt limité Pas limité du tout

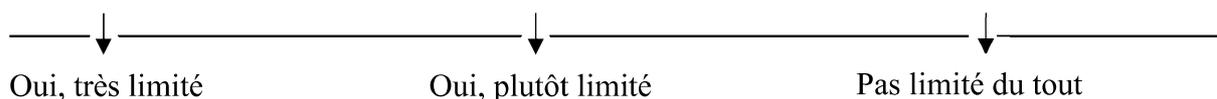
e. Monter un seul étage.

———↓—————↓—————↓—————
Oui, très limité Oui, plutôt limité Pas limité du tout

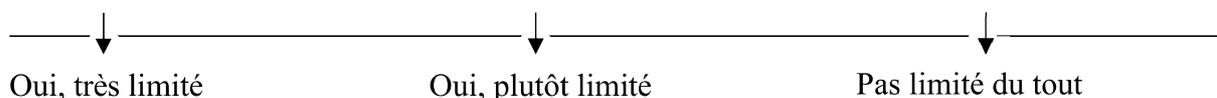
f. Vous agenouiller, vous accroupir ou vous pencher très bas.

———↓—————↓—————↓—————
Oui, très limité Oui, plutôt limité Pas limité du tout

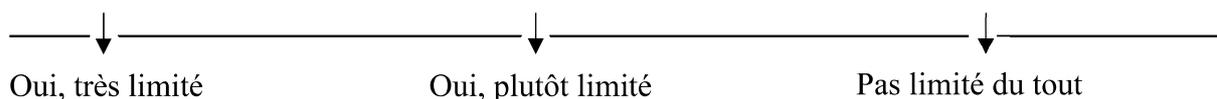
g. Marcher plus d'un kilomètre et demi.



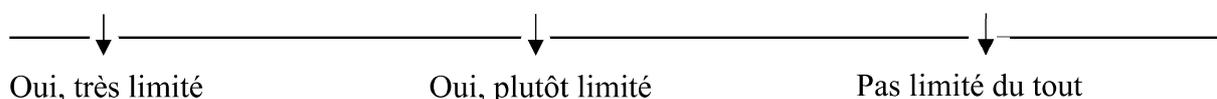
h. Marcher plus de 500 mètres.



i. Marcher seulement 100 mètres.



j. Prendre un bain, une douche ou vous habiller.



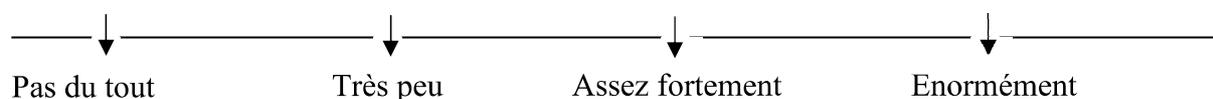
4. Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous eu l'une des difficultés suivantes au travail ou lors des activités courantes, du fait de votre santé ? (oui ou non à chaque ligne)

	oui	non
Limiter le temps passé au travail ou à d'autres activités ?		
Faire moins de choses que vous ne l'espériez ?		
Trouver des limites au type de travail ou d'activités possibles ?		
Arriver à tout faire, mais au prix d'un effort ?		

5. Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous eu des difficultés suivantes au travail ou lors des activités courantes parce que vous étiez déprimé ou anxieux ? (oui ou non à chaque ligne)

	oui	non
Limiter le temps passé au travail ou à d'autres activités ?		
Faire moins de choses que vous ne l'espériez ?		
Ces activités n'ont pas été accomplies aussi soigneusement que d'habitude ?		

6. Au cours des 4 dernières semaines, dans quelle mesure est-ce que votre état physique ou mental ont perturbé vos relations avec la famille, les amis, les voisins ou d'autres groupes ?



g. Aviez-vous l'impression d'être épuisé(e) ?

_____↓_____↓_____↓_____↓_____↓_____↓
Tout le temps Très souvent Parfois Peu souvent Jamais

h. Etiez-vous quelqu'un d'heureux ?

_____↓_____↓_____↓_____↓_____↓_____↓
Tout le temps Très souvent Parfois Peu souvent Jamais

i. Vous êtes-vous senti fatigué(e) ?

_____↓_____↓_____↓_____↓_____↓_____↓
Tout le temps Très souvent Parfois Peu souvent Jamais

10. Au cours des 4 dernières semaines, votre état physique ou mental a-t-il gêné vos activités sociales comme des visites aux amis, à la famille, etc. ?

_____↓_____↓_____↓_____↓_____↓_____↓
Tout le temps Très souvent Parfois Peu souvent Jamais

11. Ces affirmations sont-elles vraies ou fausses dans votre cas ?

a. Il me semble que je tombe malade plus facilement que d'autres.

_____↓_____↓_____↓_____↓_____↓_____↓
Tout à fait vrai Assez vrai Ne sais pas Plutôt faux Faux

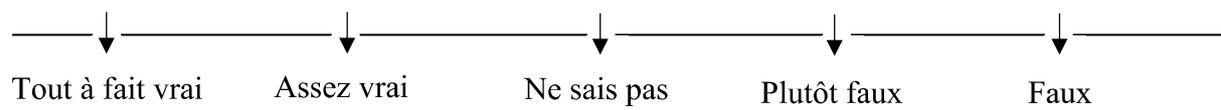
b. Ma santé est aussi bonne que celle des gens que je connais.

_____↓_____↓_____↓_____↓_____↓_____↓
Tout à fait vrai Assez vrai Ne sais pas Plutôt faux Faux

c. Je m'attends à ce que mon état de santé s'aggrave.

_____↓_____↓_____↓_____↓_____↓_____↓
Tout à fait vrai Assez vrai Ne sais pas Plutôt faux Faux

d. Mon état de santé est excellent.



Annexe 4 : ASRM (235)

(a) REVISED AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS 1985

Patient's Name _____ Date: _____

Stage I (Minimal) 1-5 Laparoscopy _____ Laparotomy _____ Photography _____
 Stage II (Mild) 6-15 Recommended Treatment _____
 Stage III (Moderate) 16-40 _____
 Stage IV (Severe) >40 _____
 Total _____ Prognosis _____

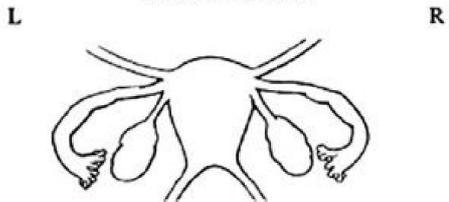
ENDOMETRIOSIS		< 1 cm	1 – 3 cm	> 3 cm
Peritoneum	Superficial	1	2	4
	Deep	2	4	6
Ovary	R Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
	L Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
POSTERIOR CULDESAC OBLITERATION		Partial 4		Complete 40
ADHESIONS		< 1/3 Enclosure	1/3-2/3 Enclosure	> 2/3 Enclosure
Ovary	R Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	L Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
Tube	R Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	L Filmy	1	2	4
	Dense	4*	8*	16

*If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16.

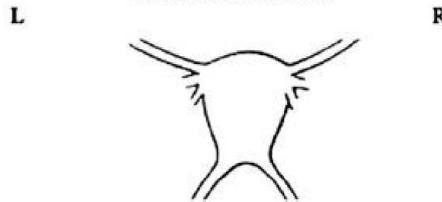
Additional Endometriosis: _____

Associated Pathology: _____

To Be Used with Normal Tubes and Ovaries



To Be Used with Abnormal Tubes and/or Ovaries



Annexe 5 : FOATI (236)

LESIONS	0	1	2
F = (Foci –superficial peritoneum) =cumulated diameters	No lésion	1 – 6 cm	> 6 cm
O = Endometrioma (Mensuration by imagery).Ovarian Reserve by antral follicules count & AMH	No lésion	1 – 6 cm	> 6 or > 7 cm →Ovarian reserve decreased = alert
A = Adhesion = before adhesiolysis	No lésion	Incomplete preservation of the adnexal mobility	Lack of the adnexal mobility
T = Tube	No lesion	Incomplete tubal obstruction (distal or proximal):the best of 2 tubes	Permanent & complete occlusion of the 2 tubes
I = Inflammation	(-) = no inflammation	+ = hypervascularisation, peritoneal exsudation predominance of red lesions	+ = histological inflammatory tissue + = biological parameters ?
a = Adenomyosis (MRI)	(-) = normal junctional zone	Abnormal junctional zone	Endometrium in the outer myometrium
R.V.S. (Rectovaginal space)	No lésion	Lesion of the RVS	Lesion of the RVS + urinary = 2U + rectal = 2R +Urinary + Rectal = 2RU



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.