



HAL
open science

Dysménorrhées et endométriose : parcours de soins et prise en charge à l'officine : étude comparative entre une population touchée par l'endométriose et un groupe contrôle

Marie Ageron Dit Blanc, Clémence Birckener

► To cite this version:

Marie Ageron Dit Blanc, Clémence Birckener. Dysménorrhées et endométriose : parcours de soins et prise en charge à l'officine : étude comparative entre une population touchée par l'endométriose et un groupe contrôle. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-02405312

HAL Id: dumas-02405312

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02405312v1>

Submitted on 11 Dec 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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Année : 2018

DYSMENORRHÉES ET ENDOMÉTRIOSE
PARCOURS DE SOINS ET PRISE EN CHARGE À L'OFFICINE
ÉTUDE COMPARATIVE ENTRE UNE POPULATION TOUCHÉE PAR
L'ENDOMÉTRIOSE ET UN GROUPE CONTRÔLE

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLÔME D'ÉTAT

Marie AGERON DIT BLANC

[Données à caractère personnel]

et

Clémence BIRCKENER

[Données à caractère personnel]

**THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE
GRENOBLE**

Le : 06/12/2018

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Madame le Dr GODIN-RIBUOT, Professeur des universités

Membres :

Madame le Dr GILLY (directrice de thèse), Maître de conférences

Madame le Dr DEVESNE, Pharmacienne titulaire

Monsieur le Dr MICHY, Praticien hospitalier

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.



Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**

Vice-doyen et Directrice des Etudes :
Mme Christine DEMEILLIERS

Année 2018 - 2019

ENSEIGNANTS - CHERCHEURS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042
MAST	BELLET	BEATRICE	•
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM • UMR 5063 CNRS
DCE	BOULADE	MARINE	SyMMES
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823
DCE	BOUVET	RAPHAEL	HP2 – INSERM U1042
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCl• UMI 3265 EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309
MCF	CAVAILLES	PIERRE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
AHU	CHANOINE	SEBASTIEN	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309, Equipe d'épidémiologie environnementale
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
DCE	COUCHET	MORGANE	LBFA – INSERM U1055
Professeur Émérite	DANEL	VINCENT	•
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS

Mise à jour le 7/09/2018

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF Émérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042
PRCE	FITE	ANDREE	•
AHU	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	•
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042
Professeure Émérite	GRILLOT	RENEE	•
MCF Émérite	GROSSET	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS
DCE	LE	CONG ANH KHANH	CERMAV
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	•
AHU	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553
AHU	MINOVES	MELANIE	•
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA • INSERM U1055
DCE	MONTEMAGNO	CHRISTOPHER	LRB• INSERM U1039
DCE	MOULIN	SOPHIE	HP2 – INSERM U1042
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS

Mise à jour le 7/09/2018

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042
PAST	RIEU	ISABELLE	•
Professeure Émérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	•
PU-PH	SEVE	MICHEL	LBFA – INSERM U1055
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
DCE	TAHER	RALEB	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS
DCE	VERNET	CELINE	Université de Berkley
DCE	VRAGNIAU	CHARLES	UVHCI
PU	WOUESSIDJEWÉ	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
 ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
 BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
 CHU : Centre Hospitalier Universitaire
 CIB : Centre d'Innovation en Biologie
 CRI : Centre de Recherche INSERM
 CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
 DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
 DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
 HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
 IAB : Institute for Advanced Biosciences
 IBS : Institut de Biologie Structurale
 LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogénèse des Microorganismes
 LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
 LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
 LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
 LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
 LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
 LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
 MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel
 MCF : Maître de Conférences des Universités
 MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
 PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
 PRAG : Professeur Agrégé
 PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
 PU : Professeur des Universités
 PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
 SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé
 TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
 UMR : Unité Mixte de Recherche
 UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 7/09/2018

Remerciements

Aux membres de notre jury,

À Madame Diane Godin – Ribuot, pour nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury,

À Madame Catherine Gilly, pour avoir accepté d'être notre directrice de thèse et pour nous avoir soutenues avec tant de gentillesse tout au long de ce projet, un merci tout particulier pour ses relectures sans faille,

À Madame Frédérique Devesne, pour m'avoir accueillie, soutenue pendant mon stage de sixième année et transmis l'amour de ce beau métier, j'en garde des souvenirs inoubliables,

À Monsieur Thierry Michy, pour votre implication depuis le début du projet, pour votre aide précieuse dans la réalisation de l'étude et pour tout le temps que vous nous avez consacré,

À tous ceux qui nous ont apporté leur aide dans ce travail :

Aux membres de l'association EndoFrance, pour votre soutien et l'aide à la diffusion du questionnaire,

À Béatrice Lhuillier, merci infiniment de nous avoir aidées avec tant de gentillesse pour la réalisation de notre affiche,

Un merci à ma maman qui nous a grandement facilité les aspects techniques de la création du questionnaire,

Un merci tout particulier à ma Sarah pour ta relecture attentive et ta présence depuis notre plus jeune âge, partager tous ces souvenirs avec toi est une chance incroyable,

À nos familles,

Un grand MERCI à nos parents pour nous avoir supportées et soutenues pendant toutes ces années, sur les bancs de la fac, et bien plus encore, nous n'en serions pas là sans vous et on vous aime plus que tout !

À nos petits frères, même à distance on sait qu'on peut compter sur vous, sur votre bonne humeur, votre soutien et vos bons conseils, vous êtes les plus beaux !

À Lucas, merci de partager ma vie, et d'être toujours là en toutes circonstances,

À nos grands – parents, oncles et tantes, cousins et cousines, belle – famille, pour les moments passés ensemble et les encouragements quotidiens qui nous ont motivées tout au long de nos études,

À nos amis,

À ceux que l'on connaît depuis une éternité et ceux que l'on découvre, merci pour tous les bons moments qui nous ont donné de l'énergie et changé les idées quand on en avait besoin, merci pour vos rires, vos sourires, vos pensées et vos encouragements qui ont été si importants,

À nos super copines de la fac, à notre belle amitié débutée il y a maintenant six ans et partie pour durer, merci pour ces souvenirs inoubliables, merci pour votre soutien et présence sans faille dans tous les moments importants,

À mon pharmagang préféré, cette aventure au Canada nous aura liées d'une manière indescriptible : c'est un vrai bonheur de vous avoir dans ma vie,

À mes copains du lycée, mes copines du foyer et mes copains de Grenoble qui ont toujours été surmotivés pour nous aider dans ce projet et tant d'autres !

Table des matières

Liste des abréviations	10
Liste des définitions	12
Table des illustrations.....	14
Table des tableaux.....	16
Table des annexes	17
Introduction	18
1 Disménorrhées	20
1.1 Rappels physio-anatomiques de l'appareil génital féminin	20
1.1.1 Anatomie et histologie	20
1.1.1.1. Ovaires.....	21
1.1.1.2. Trompes utérines (ou trompes de Fallope).....	22
1.1.1.3. Utérus.....	23
1.1.1.4. Vagin.....	25
1.1.2 Régulation hormonale et physiologie.....	25
1.1.2.1. Régulation hormonale.....	25
1.1.2.2. Cycle ovarien	28
1.1.2.3. Cycle menstruel.....	30
1.1.2.4. Cycle utérin.....	30
1.2 Disménorrhées, étiologies et prise en charge	31
1.2.1 Définitions	31
1.2.1.1. Définitions	31
1.2.1.2. Symptômes fréquemment associés	31
1.2.1.3. Facteurs de risque	32
1.2.2 Etiologies principales.....	32
1.2.2.1. Disménorrhées primaires.....	32
1.2.2.2. Disménorrhées secondaires.....	33
1.2.3 Diagnostic et prise en charge.....	33
1.2.3.1. Diagnostic.....	33
1.2.3.2. Traitements	35
1.2.4 Outils existants.....	45
1.2.4.1. Echelles de cotation de la douleur	45
1.2.4.2. Echelles de qualité de vie.....	46
2 Endométriose	50
2.1 Généralités.....	50
2.1.1 Définition et généralités.....	50
2.1.1.1. Définition.....	50
2.1.1.2. Epidémiologie.....	53
2.1.1.3. Facteurs de risque	53

2.1.1.4. Symptômes ressentis	56
2.1.2 Etiologies et théories.....	58
2.1.2.1. Théorie de l'implantation.....	58
2.1.2.2. Théorie de la métaplasie coelomique.....	59
2.1.2.3. Théorie de la dissémination par voie vasculaire ou lymphatique.....	60
2.1.2.4. Mécanismes cellulaires	60
2.1.3 Classifications.....	62
2.2 Prise en charge	62
2.2.1 Diagnostic.....	63
2.2.2 Prise en charge médicamenteuse.....	65
2.2.2.1. Traitement de première intention	66
2.2.2.2. Traitement de deuxième intention	67
2.2.3 Prise en charge chirurgicale	70
2.2.3.1. Prise en charge de la pathologie	70
2.2.3.2. Prise en charge de l'infertilité	72
2.2.4 Thérapies alternatives	73
2.2.4.1. Phytothérapie – aromathérapie – homéopathie	73
2.2.4.2. Ostéopathie.....	74
2.2.4.3. Cures thermales	74
2.2.4.4. Yoga / méditation.....	75
2.2.4.5. Acupuncture.....	75
2.2.4.6. Alimentation « anti-endométriose ».....	76
2.2.4.7. Prise en charge psychologique.....	78
2.2.5 Prise en charge à l'officine	79
2.3 État des lieux	79
2.3.1 Conséquences socio-économiques	79
2.3.2 Associations / Projets	80
2.3.2.1. Actions individuelles.....	80
2.3.2.2. Associations de patientes.....	80
2.3.2.3. Projets médicaux et de recherche	82
3 Partie expérimentale.....	84
3.1 Objectifs.....	84
3.2 Matériels et méthodes.....	84
3.2.1 Population étudiée	84
3.2.2 Mode de recueil des données.....	84
3.2.2.1. Questionnaire et durée de recueil	84
3.2.2.2. Recueil en pharmacie	85
3.2.2.3. Recueil au CHU de Grenoble	85
3.2.2.4. Recueil informatique	85

3.2.3	Contenu du questionnaire	86
3.2.4	Validation du questionnaire	87
3.2.5	Exploitation des données	88
3.3	Présentation des résultats	88
3.3.1	Caractéristiques des populations.....	88
3.3.2	Comparaison des deux groupes.....	89
3.3.2.1.	Symptômes évoqués	89
3.3.2.2.	Comparaison des douleurs entre les deux groupes.....	99
3.3.2.3.	Comparaison de la consommation d'AINS.....	103
3.3.2.4.	Autres comparaisons.....	104
3.3.3	Focus sur le groupe « Endométriose »	106
3.3.3.1.	Caractéristiques générales	106
3.3.3.2.	Consommation d'AINS	107
3.3.3.3.	Consommation d'autres produits contre la douleur	108
3.3.3.4.	Recours aux médecines alternatives.....	109
3.4	Discussion	111
3.4.1	Caractéristiques des populations.....	111
3.4.2	Signes évocateurs d'endométriose	112
3.4.2.1.	Étude des facteurs de risque.....	112
3.4.2.2.	Symptômes douloureux	113
3.4.2.3.	Impact sur la qualité de vie	114
3.4.3	Place du pharmacien dans la prise en charge.....	116
3.4.3.1.	Encadrement de la délivrance d'antidouleurs	116
3.4.3.2.	Détection des patientes susceptibles d'être atteintes	117
3.4.3.3.	Orientation et prise en charge des patientes susceptibles d'être atteintes....	119
3.4.3.4.	Prise en charge des patientes touchées par l'endométriose.....	119
3.4.4	Limites de l'étude et difficultés rencontrées	120
3.4.5	Conclusion.....	123
3.4.6	Ouvertures et propositions	123
3.4.5.1.	Sensibilisation et information	123
3.4.5.2.	Mise en place d'un questionnaire.....	125
	Conclusion.....	127
	Bibliographie	128
	Sitographie	128
	Annexes	137
	Serment de Galien	149

Liste des abréviations

- AINS : Anti – inflammatoire non stéroïdien
- AMM : Autorisation de mise sur le marché
- ARAlI : Antagoniste du récepteur à l'angiotensine II
- ASRM : American Society for Reproductive Medicine
- ATCD : Antécédent
- AVC : Accident vasculaire cérébral
- CI : Contre – indication
- CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
- COC : contraceptif oestroprogestatif
- DHA : Acide docosahexaénoïque ω 3
- DIU : Dispositif intra-utérin
- E : Endométriose
- EHP – 5 : Endometriosis Health Profile 5
- EHP – 30 : Endometriosis Health profile 30
- EI : Effet indésirable
- EPA : Acide eicosapentaénoïque ω 3
- EVA : Echelle visuelle analogique
- EVS : Echelle verbale simple
- FIV : Fécondation in vitro
- FSH : Hormone folliculo – stimulante
- GEU : Grossesse extra-utérine
- GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone
- HAS : Haute Autorité de Santé
- HTA : Hypertension artérielle
- IASP : International Association for the Study of Pain
- IC : Insuffisance cardiaque
- IC 95 : Intervalle de confiance à 95%
- IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II
- IMC : Indice de masse corporelle
- IPP : Inhibiteur de la pompe à protons
- IR : Insuffisance rénale
- IRM : Imagerie par résonance magnétique

- LH : Hormone lutéinisante
- MOS SF – 36 : Medical outcome study short form 36
- MMPs : Métalloprotéinases matricielles
- NE : Non – Endométriose
- NR : Non remboursé par la Sécurité Sociale
- OMS : Organisation mondiale de la santé
- PCB : Polychlorobiphényles
- PGF2 : Prostaglandine F2
- PGE2 : Prostaglandine E2
- PMA : Procréation médicalement assistée
- SIU : Système intra – utérin
- TCC : Thérapie cognitivo – comportementale

Liste des définitions

- *Adénomyose* : affection gynécologique se caractérisant par le développement de glandes endométriales et de stroma à l'intérieur du myomètre se manifestant par des hémorragies et des douleurs pelviennes.
- *Aménorrhée* : absence de menstruation.
- *Angiogenèse* : développement de vaisseaux capillaires à partir de capillaires existants.
- *Cataménial* : se produisant en même temps que les menstruations.
- *Coelioscopie* : examen visuel direct de la cavité préalablement distendue.
- *Dyschésie* : gêne à la défécation.
- *Dyslipidémie* : anomalie du taux de lipides sanguin.
- *Dysurie* : difficulté à uriner.
- *Dysménorrhée* : menstruations douloureuses.
- *Dyspareunie* : douleur survenant chez la femme pendant les rapports sexuels.
- *Endométriose* : affection gynécologique se caractérisant par le développement hors de son emplacement habituel de tissu endométrial normal. Cette muqueuse utérine ectopique réagit aux incitations hormonales. Les symptômes se manifestent par des hémorragies et des douleurs pelviennes.
- *Épithélium* : tissu formé de cellules juxtaposées qui recouvre la surface du corps ou qui tapisse l'intérieur de tous les organes creux.
- *Fibromyome* : tumeur bénigne du muscle utérin.
- *Gonade* : organe sexuel au sein duquel s'élaborent les gamètes.
- *Hématurie* : présence de sang dans les urines.
- *Histologie* : étude microscopique des tissus vivants.
- *Hypoxie* : diminution de la quantité d'oxygène distribuée aux tissus par le sang.
- *Ischémie* : insuffisance localisée de la circulation sanguine, appelée aussi anémie locale.
- *Lymphangiogenèse* : formation de nouveaux vaisseaux lymphatiques à partir de vaisseaux existants.
- *Ménarche* : apparition des premières règles.
- *Mésovarium* : repli péritonéal unissant l'ovaire à la paroi et contenant son innervation et sa vascularisation.
- *Miction* : émission d'urine.

- *Myocyte* : cellule ou fibre musculaire.
- *Nullipare* : se dit d'une femme qui n'a jamais accouché.
- *Oligoménorrhée* : menstruations peu abondantes.
- *Parité* : nombre d'enfants mis au monde vivants.
- *Phagocytaire (activité)* : pouvoir d'absorption et de digestion de molécules étrangères.
- *Pollakiurie* : trouble mictionnel désignant l'augmentation anormale de la fréquence des mictions quotidiennes.
- *Polype* : tumeur le plus souvent bénigne, généralement pédiculée, qui se développe sur les muqueuses des cavités naturelles de l'organisme.
- *Rectorragie* : saignement anal.
- *Salpingite* : inflammation d'une des trompes utérines.
- *Spotting* : saignement vaginal léger.
- *Stroma* : tissu de base qui constitue un organe.
- *Syndrome des ovaires polykystiques* : trouble hormonal caractérisé par un trouble de l'ovulation provoquant de nombreux kystes dans les ovaires. Une résistance à l'insuline ainsi que d'autres symptômes liés à l'excès d'androgènes sont aussi couramment retrouvés.
- *Ténesme* : tension douloureuse anale.
- *Tissu conjonctif* : tissu faisant jonction entre les autres tissus.
- *Thromboembolique (risque)* : risque de formation d'un caillot de sang coagulé (thrombus) pouvant provoquer une embolie en se détachant.
- *Totipotent* : se dit d'une cellule souche capable d'engendrer un organisme entier.
- *Vélamenteuse* : en forme de voile.

Table des illustrations

Figure 1 - Structure de l'appareil génital féminin (2).....	20
Figure 2 - Localisation d'un ovaire (3)	21
Figure 3 - Schéma d'une trompe utérine (2).....	22
Figure 4 - Schéma de l'utérus (2).....	23
Figure 5 - Schéma de coupe sagittale du vagin (6)	25
Figure 6 - Régulation hormonale du cycle féminin (3)	26
Figure 7 - Rétrocontrôle hormonal ovarien sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (8)	27
Figure 8 - Illustration du cycle ovarien (3).....	28
Figure 9 - Proposition de prise en charge à l'officine	44
Figure 10 - Exemple d'EVS (27)	45
Figure 11 – Exemple d'échelle numérique (36)	45
Figure 12 - Exemple d'EVA (28).....	46
Figure 13 - Comparaison appareil génital sain versus atteint par l'endométriose (33) ..	50
Figure 14 - Différentes atteintes de l'endométriose (36).....	51
Figure 15 - Localisations possibles de l'endométriose (52).....	56
Figure 16 - Schéma de la théorie de l'implantation (57)	58
Figure 17 - Stratégie diagnostique recommandée par la HAS devant les symptômes pelviens chroniques (64)	63
Figure 18 - Exemples de chirurgies d'endométriose (74).....	70
Figure 19 – Coelioscopie (76)	71
Figure 20 - Étapes d'une FIV (81).....	73
Figure 21 - Prise en charge des patientes à l'officine	79
Figure 22 - Logo EndoFrance (95).....	81
Figure 23 - Logo ENDOmind (96)	81
Figure 24 - Logo Ensemble contre l'endométriose (97)	81
Figure 25 - Logo Mon endométriose ma souffrance (98)	81
Figure 26 - Logo Karukera endométriose (99)	81
Figure 27 - Comparaison de la fréquence des dysménorrhées	90
Figure 28 - Comparaison de la fréquence des douleurs dans le bas du dos	91
Figure 29 - Comparaison de la fréquence de ménorragies	92
Figure 30 - Comparaison de la fréquence des dyschésies.....	93
Figure 31 - Comparaison de la fréquence des rectorragies	94

Figure 32 - Comparaison de la fréquence de la pollakiurie.....	95
Figure 33 - Comparaison de la fréquence des infections urinaires	96
Figure 34 - Comparaison de la fréquence des douleurs à la miction	97
Figure 35 - Comparaison de la fréquence des hématuries	98
Figure 36 – Comparaison de l'intensité des douleurs	100
Figure 37 - Comparaison de l'impact sur la vie sexuelle.....	100
Figure 38 - Dyspareunies dans le groupe E	101
Figure 39 - Comparaison de l'impact sur la vie scolaire et professionnelle	102
Figure 40 - Comparaison des contraintes sociales	102
Figure 41 – Comparaison du soulagement ressenti après la prise d'AINS	104
Figure 42 - Comparaison de la fatigue liée aux règles.....	104
Figure 43 - Comparaison de l'atteinte familiale.....	105
Figure 44 - Comparaison de l'atteinte par une pathologie auto-immune	105
Figure 45 - Consommation d'AINS en fonction de l'intensité des douleurs dans le groupe E.....	107
Figure 46 - Autres produits utilisés contre la douleur dans le groupe E	108
Figure 47 - Soulagement lié à la prise d'autres produits contre la douleur dans le groupe E.....	109
Figure 48 - Répartition du recours aux médecines alternatives dans le groupe E	109
Figure 49 - Soulagement lié aux médecines alternatives dans le groupe E	110
Figure 50 - Affiche d'information sur l'endométriose	124
Figure 51 - Exemple de questionnaire de détection	126

Table des tableaux

Tableau 1 - AINS indiqués dans les dysménorrhées (16)	36
Tableau 2 - Effets indésirables des AINS (16).....	36
Tableau 3 - Contre - indications, précautions d'emploi et effets indésirables des progestatifs et oestroprogestatifs (18)	40
Tableau 4 - Contre - indications, précautions d'emploi et effets indésirables de MIRENA® (68)	66
Tableau 5 - Agonistes de la GnRH (69–72).....	68
Tableau 6 - Caractéristiques des groupes E et NE	89
Tableau 7 - Données statistiques des dysménorrhées	91
Tableau 8 - Données statistiques des douleurs dans le bas du dos.....	91
Tableau 9 - Données statistiques de la fréquence de ménorragies	92
Tableau 10 - Données statistiques des dyschésies	93
Tableau 11 - Données statistiques des rectorragies.....	94
Tableau 12 - Données statistiques de la pollakiurie	95
Tableau 13 - Données statistiques des infections urinaires.....	96
Tableau 14 - Données statistiques des douleurs à la miction	97
Tableau 15 - Données statistiques des saignements urinaires	98
Tableau 16 - Analyse de la fréquence "toujours"	99
Tableau 17 – Comparaison de la prescription des AINS.....	103
Tableau 18 - Catégories socio-professionnelles	106
Tableau 19 - Analyse population NE.....	118

Table des annexes

Annexe 1 - Phytothérapie adaptée aux dysménorrhées (107)	137
Annexe 2 - Huiles essentielles adaptées aux dysménorrhées (22)	138
Annexe 3 - Homéopathie adaptée aux dysménorrhées (23)	138
Annexe 4 - EHP – 5 (66)	139
Annexe 5 - Classification ASRM (105)	140
Annexe 6 - Classification FOATI (53)	141
Annexe 7 - Souches homéopathiques indiquées dans l'endométriose (106)	142
Annexe 8 - Questionnaire de l'étude	143
Annexe 9 - Mots d'explication à destination des patientes	145
Annexe 10 - Mot d'explication à destination des pharmaciens	146
Annexe 11 - Captures d'écran du questionnaire en ligne	147
Annexe 12 - Explication envoyée par e-mail	148

Introduction

Les douleurs menstruelles sont très courantes dans la population féminine. En effet, 50 à 70 % des adolescentes éprouvent des douleurs au moment de leurs règles. Ces douleurs, appelées dysménorrhées, régressent généralement avec l'âge et ne sont pas inquiétantes la plupart du temps (1). Cependant, pour certaines femmes la douleur est incapacitante, récurrente et altère considérablement la qualité de vie.

Longtemps tabou dans notre société, les douleurs menstruelles ne sont pas « normales » et ne devraient pas être évoquées comme telles. Des recherches diagnostiques doivent être entreprises et une prise en charge adéquate mise en place.

Parmi les diagnostics possibles, l'endométriose est une pathologie qui fait de plus en plus parler d'elle. En effet, si tous les mécanismes physiopathologiques ne sont pas encore élucidés, la prévalence de cette pathologie dans la population serait d'une femme sur dix. Actuellement, le retard diagnostique est conséquent et si la prise en charge existe, elle n'est pas souvent optimale car trop tardive dans la vie des femmes.

En tant que professionnel de santé de proximité, le pharmacien d'officine peut être le premier interlocuteur que les femmes atteintes de dysménorrhées vont être amenées à rencontrer. La situation la plus probable est en effet la demande d'antalgiques pour soulager la douleur. En plus des conseils et de l'attention portés à ces femmes, le pharmacien pourrait donc avoir un rôle d'orientation des personnes n'étant pas encore suivies pour leurs douleurs. Quels sont alors les signes importants à repérer, qui pourraient évoquer une endométriose ? Comment le pharmacien pourrait-il orienter facilement ces patientes et participer ainsi à la collaboration entre professionnels de santé ?

Dans une première partie, nous évoquerons l'étiologie et la prise en charge des dysménorrhées, après quelques rappels sur l'appareil génital féminin. Un état des lieux sur l'endométriose sera détaillé dans une deuxième partie. Enfin, une étude comparative entre une population atteinte d'endométriose et une population générale sera exposée afin d'apporter des éléments de réponse à la problématique.

1^{ère} partie : Dysménorrhées

1 Disménorrhées

1.1 Rappels physio-anatomiques de l'appareil génital féminin

1.1.1 Anatomie et histologie

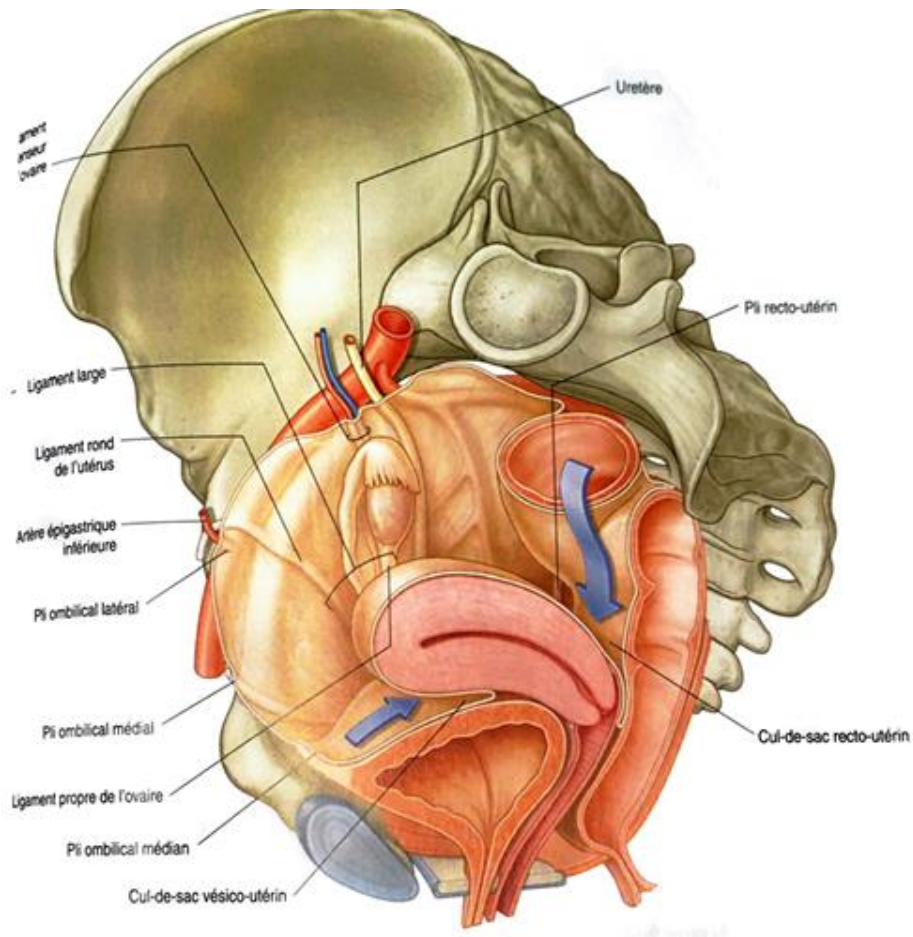


Figure 1 - Structure de l'appareil génital féminin (2)

L'appareil génital féminin est composé des ovaires ainsi que du tractus génital qui comprend les trompes, l'utérus et le vagin que l'on peut retrouver sur le schéma ci-dessous en coupe sagittale (3 – 5). Les organes génitaux externes ne seront pas développés ici.

1.1.1.1. Ovaires

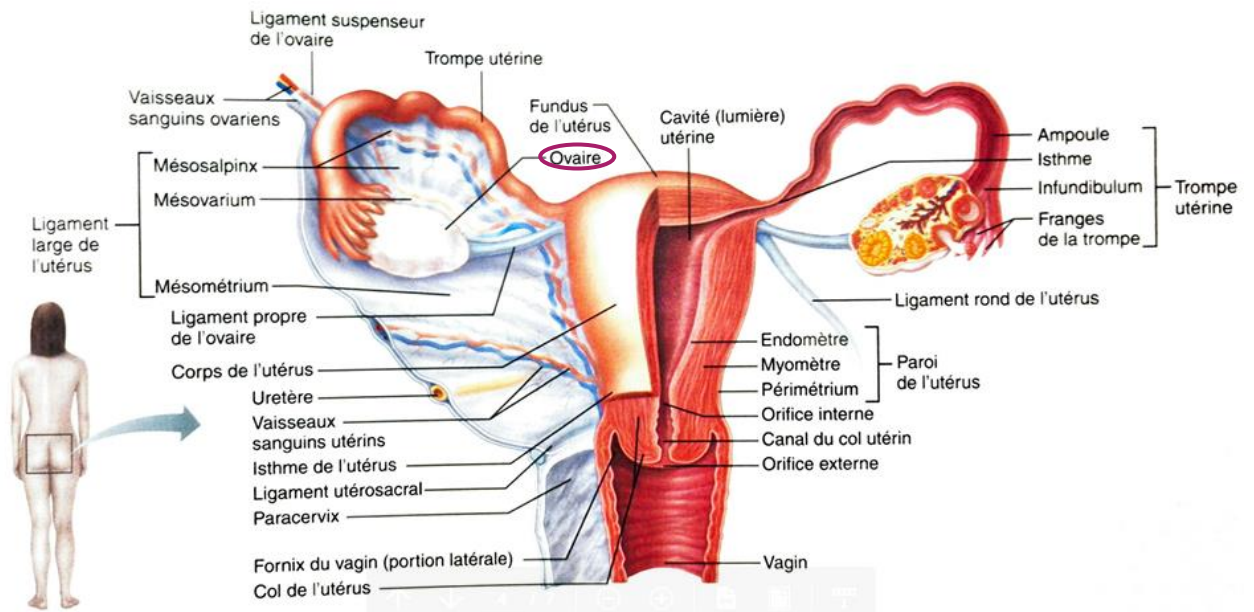


Figure 2 - Localisation d'un ovaire (3)

Les deux ovaires sont les gonades féminines. Situés de chaque côté de l'utérus, ils sont de forme ovoïde et mesurent environ quatre centimètres de long sur deux centimètres de large.

Plusieurs ligaments maintiennent chaque ovaire en place. Le ligament propre de l'ovaire le fixe à la paroi de l'utérus, le ligament suspenseur le fixe à la paroi du bassin (cavité proche des reins) et le mésovarium le maintient suspendu entre l'utérus et la paroi du bassin. Le mésovarium et le ligament suspenseur de l'ovaire font partie de la même structure du péritoine appelée ligament large de l'utérus.

L'irrigation s'effectue par les artères ovariennes qui sont des branches de l'aorte abdominale. Ces artères passent dans le mésovarium et dans les ligaments suspenseurs pour atteindre les ovaires. Le trajet de retour de sang veineux est différent pour chaque ovaire.

C'est dans le tissu conjonctif vascularisé de l'ovaire que l'on retrouve les follicules ovariens dans lesquels se développeront les ovocytes.

1.1.1.2. Trompes utérines (ou trompes de Fallope)

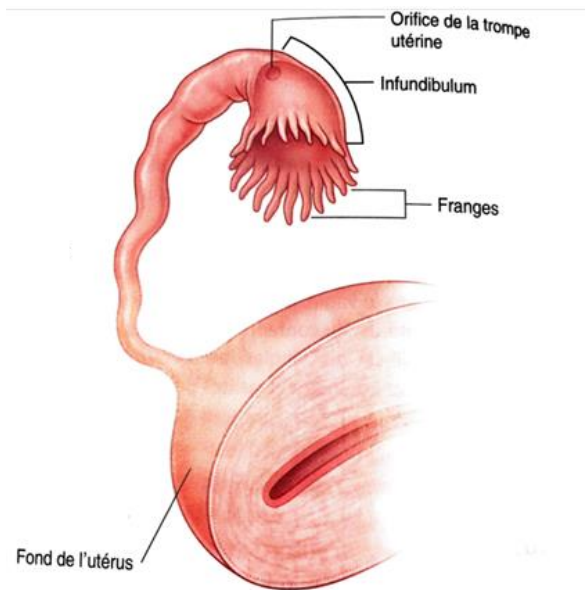


Figure 3 - Schéma d'une trompe utérine (2)

Les trompes utérines forment la partie initiale des voies génitales de la femme et constituent le lieu habituel de la fécondation. Il s'agit de deux conduits musculo – membraneux, situés de part et d'autre de l'utérus, d'une dizaine de centimètres de long. Les trompes relient les ovaires à l'utérus, où elles commencent par les cornes utérines (3 – 5).

Chaque trompe est composée de plusieurs segments présentant des variations morphologiques en fonction des cycles hormonaux. L'ostium utérin est l'orifice du segment utérin s'ouvrant sur l'utérus, formant ensuite l'isthme qui représente la partie moyenne de la trompe. La partie distale est plus large et s'enroule autour de l'ovaire pour former l'ampoule de la trompe. Celle-ci se termine par l'infundibulum, aussi appelé pavillon, qui est une structure ouverte en forme d'entonnoir comportant des franges. Celles – ci sont des projections ciliées digitiformes qui s'étendent jusqu'à l'ovaire et se resserrent pour capter et diriger l'ovocyte vers la trompe. L'une d'elles est fixée à l'extrémité externe de l'ovaire.

La trompe utérine est composée de quatre tuniques : la muqueuse, comportant notamment des cellules ciliées et des cellules sécrétrices, la musculuse constituée de deux couches de cellules musculaires lisses, la sous – séreuse et la séreuse qui sont des couches très minces de soutien. Ces tuniques permettent aux trompes d'assurer leurs différentes fonctions dans la reproduction, notamment la bonne migration des

spermatozoïdes vers le tiers externe où se produit la fécondation. Les cellules ciliées et les contractions de la musculature permettent ensuite l'acheminement de l'ovocyte fécondé vers l'utérus. Les cellules sécrétrices ont pour rôle de nourrir l'ovocyte.

1.1.1.3. Utérus

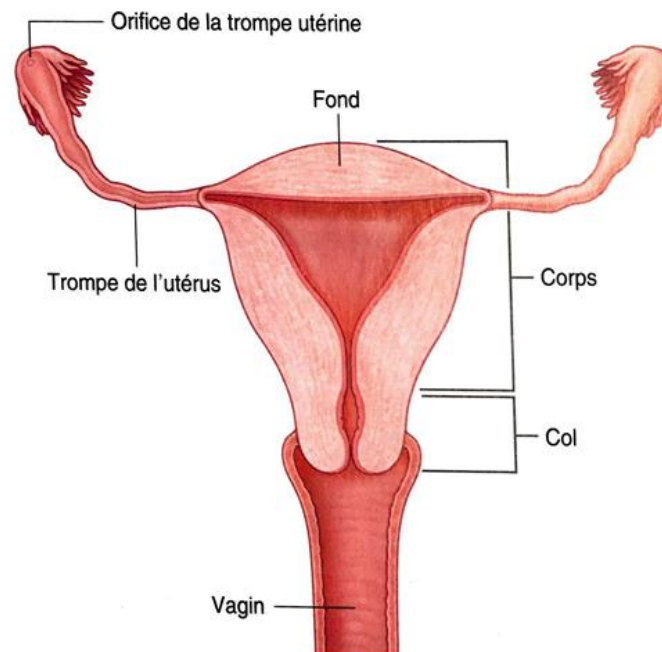


Figure 4 - Schéma de l'utérus (2)

L'utérus est un organe creux et musculéux aux parois épaisses ayant pour fonction d'accueillir, de nourrir et d'héberger l'ovocyte fécondé. La taille et la position de l'utérus varient en fonction de l'âge de la femme et de la parité. Il est situé entre le rectum et la base de la vessie au niveau du bassin (3 – 5).

La partie arrondie située au-dessus du point d'insertion des trompes est appelée le fundus. La partie la plus volumineuse constitue le corps de l'utérus. Entre le corps et le col, on retrouve une partie plus étroite appelé isthme. Le col de l'utérus est la partie la plus étroite faisant saillie dans le vagin, sa cavité étant constituée du canal endocervical. Sa muqueuse contient les glandes cervicales de l'utérus sécrétant la glaire cervicale qui remplit le canal du col. Cette glaire est constituée d'un mélange d'eau, de glycoprotéines, de lipides, d'enzymes et de sels inorganiques. La consistance du mucus formé est variable en fonction du cycle pour laisser passer ou non les spermatozoïdes.

L'utérus est soutenu latéralement par le mésotérium du ligament large. Le ligament cervical transverse raccroche le col et le haut du vagin à la paroi du bassin. L'utérus est

aussi relié au sacrum par les ligaments utéro – sacraux. Il est enfin fixé aux tissus sous-cutanés des grandes lèvres par les ligaments ronds de l'utérus. L'utérus est dans l'ensemble assez mobile, changeant de position à chaque fois que le rectum et la vessie se vident et se remplissent.

L'utérus comprend trois couches de tissu : le périmétrium, le myomètre et l'endomètre :

- Le **périmétrium** fait partie du péritoine viscéral, c'est une séreuse composée d'épithélium pavimenteux simple et de tissu conjonctif aréolaire.
- Le **myomètre** constitue la couche moyenne de l'utérus et se compose de trois feuillets de myocytes lisses, responsables des contractions lors de l'expulsion du fœtus.
- L'**endomètre** représente la tunique interne de l'utérus. Il est très vascularisé et comporte trois sortes de tissus : un épithélium constitué de cellules ciliées et sécrétrices, un stroma très épais composé de tissu conjonctif et des glandes utérines s'invaginant depuis l'épithélium qui s'enfoncent jusqu'en bordure du myomètre. L'endomètre s'organise en deux couches, la couche fonctionnelle et la couche basale. La première tapisse la cavité de l'utérus et desquame à chaque menstruation. Au contraire, la couche basale est permanente et permet l'élaboration d'une nouvelle couche fonctionnelle après chaque menstruation.

L'irrigation de l'utérus est assurée par les artères utérines, qui sont des branches de l'artère iliaque interne. Elles se ramifient ensuite, formant les artères arquées disposées en cercle dans le myomètre, qui constituent ensuite les artères radiales pénétrant profondément dans le myomètre. Enfin, les artères radiales se divisent en deux, juste avant d'entrer dans l'endomètre pour donner naissance aux artérioles droites et aux artérioles spiralées. Les artérioles droites permettent de fournir les substances nécessaires à la couche basale pour l'élaboration d'une nouvelle couche fonctionnelle tandis que les artérioles spiralées irriguent la couche fonctionnelle.

Le retour veineux est assuré par les veines utérines jusque dans les veines iliaques internes.

1.1.1.4. Vagin

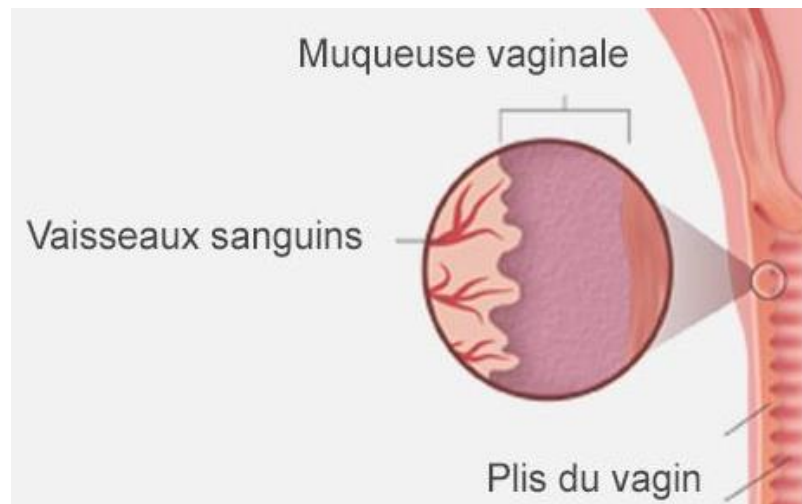


Figure 5 - Schéma de coupe sagittale du vagin (6)

Le vagin est un organe en forme de tube mesurant entre huit et dix centimètres de long (3 – 5). Situé entre la vessie et le rectum, il s'étend du col de l'utérus jusqu'à l'extérieur du corps au niveau de la vulve. Sa paroi est mince et extensible. Elle est composée de trois couches, une première fibroélastique externe appelée l'**adventice**, une deuxième formée de muscle lisse appelée **musculeuse** et une dernière dotée de plis transversaux appelée **muqueuse**. Cette muqueuse ne possède pas de glandes, elle est lubrifiée par la glaire cervicale qui s'écoule le long des parois. Cependant, les cellules épithéliales libèrent du glycogène qui est transformé par les bactéries commensales en acide lactique. C'est cette acidité qui protège le vagin des infections.

Le vagin permet la sortie du fœtus lors de l'accouchement ainsi que l'évacuation du flux menstruel.

1.1.2 Régulation hormonale et physiologie

1.1.2.1. Régulation hormonale

Cette régulation est assurée par le complexe hypothalamo-hypophysaire, situé dans l'encéphale où l'hypothalamus sécrète la GnRH (ou gonadolibérine) qui régule les sécrétions hypophysaires (3,7). L'hypophyse sécrète deux hormones, l'hormone folliculo – stimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH), qui vont passer dans le sang pour agir directement au niveau des organes sexuels féminins, comme représenté sur la figure 6.

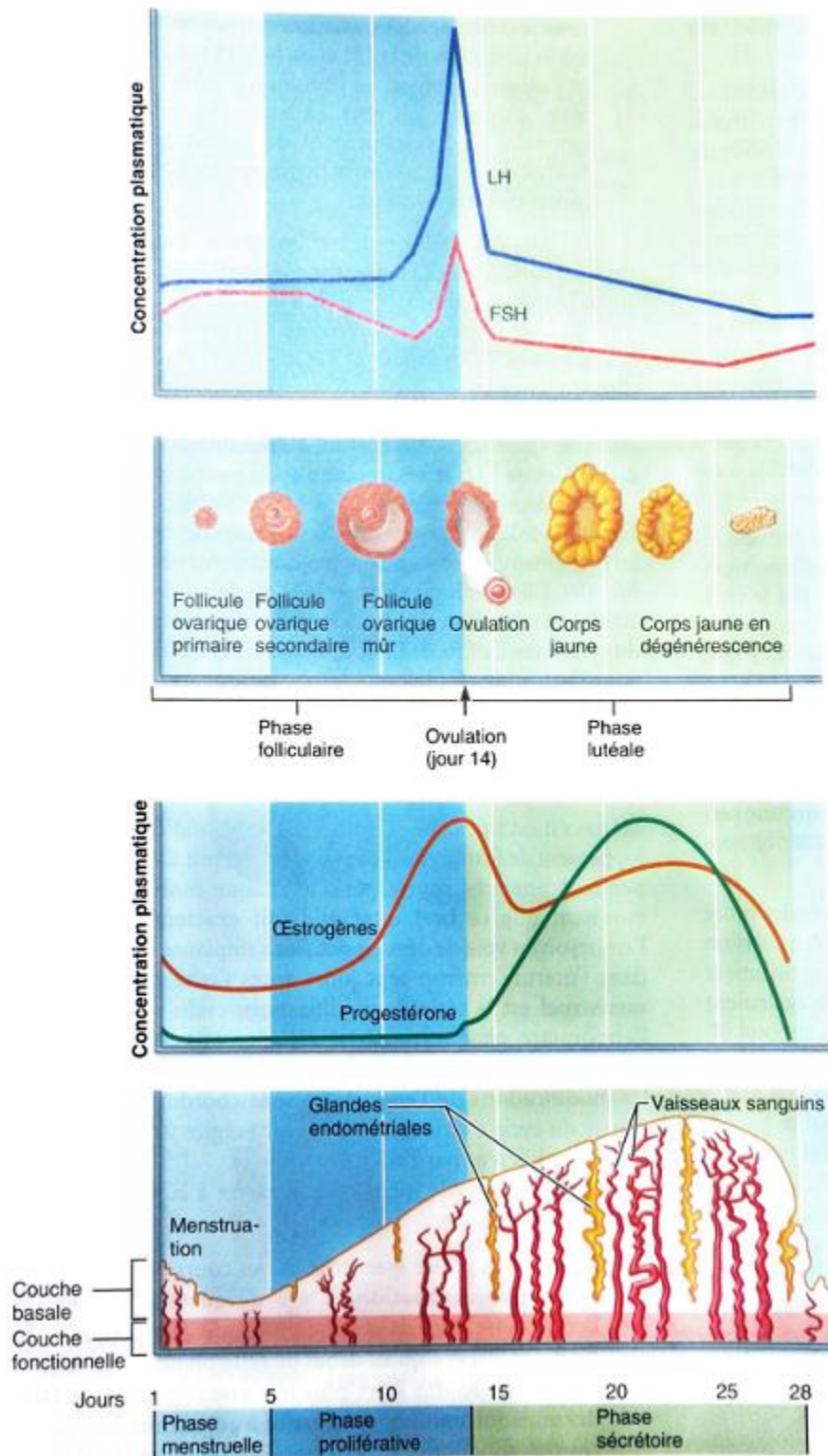


Figure 6 - Régulation hormonale du cycle féminin (3)

Au cours d'un cycle, grâce à l'action de la FSH et de la LH, plusieurs follicules contenus dans les ovaires vont croître et sécréter les hormones sexuelles féminines que sont l'œstradiol et la progestérone. Ces hormones, en fonction de leur concentration, vont exercer des rétrocontrôles négatifs ou positifs sur l'axe hypothalamo – hypophysaire, représentés sur la figure 7.

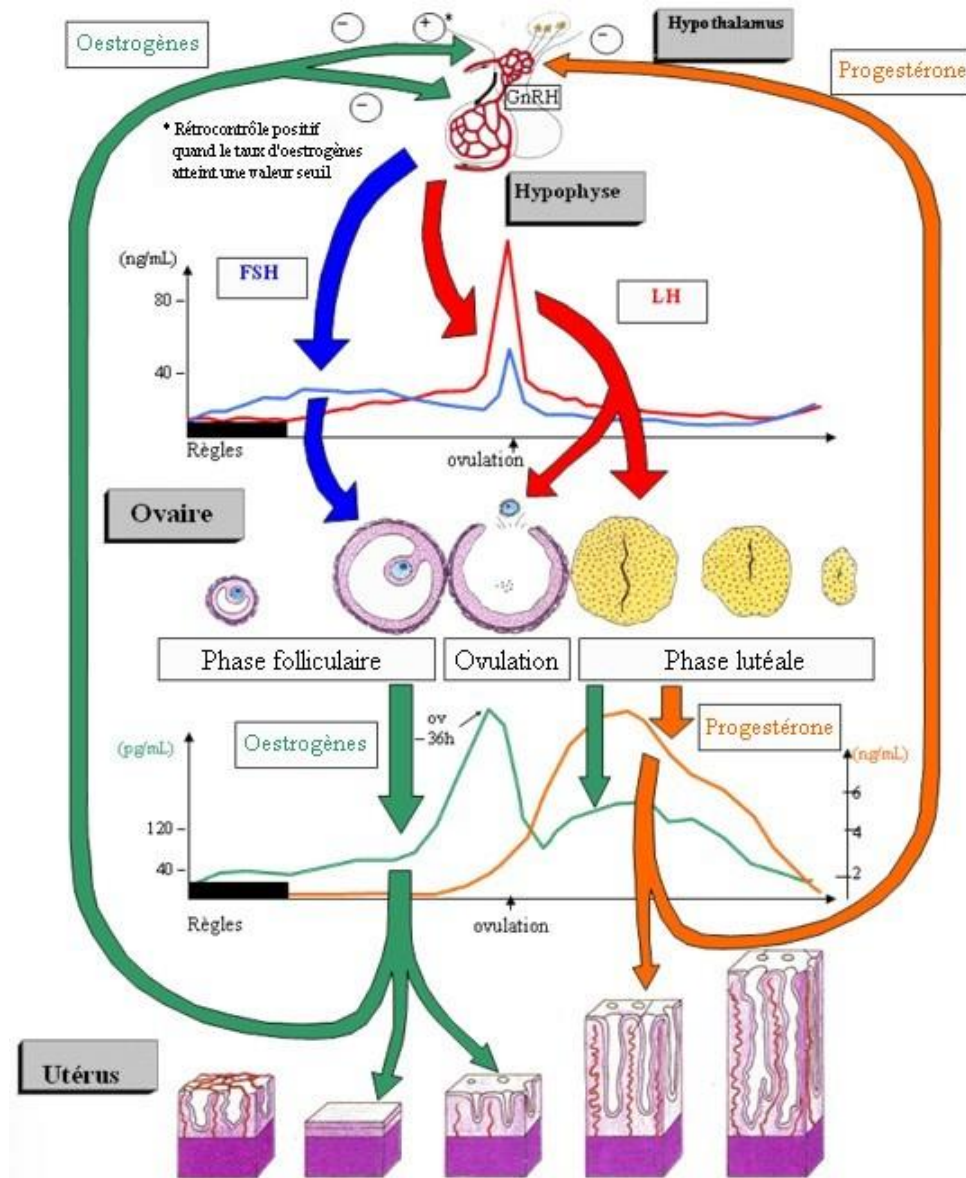


Figure 7 - Rétrocontrôle hormonal ovarien sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (8)

La sécrétion d'œstradiol est faible en début de cycle car les follicules sont encore de petite taille, d'où un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo - hypophysaire. En milieu de cycle, la sécrétion d'œstradiol augmente avec la taille des follicules jusqu'à atteindre une valeur seuil qui provoque un rétrocontrôle positif et un pic de LH engendrant l'ovulation 24 à 36 heures plus tard. Si aucune fécondation n'a lieu, la LH est ensuite responsable de la transformation du follicule en corps jaune qui va sécréter de la progestérone pendant la phase lutéale. Le corps jaune dégénère par la suite, sa taille diminue et avec elle la sécrétion de progestérone. La chute du taux d'hormones entraîne les règles et le début d'un nouveau cycle. Cet effondrement hormonal provoque une stimulation hypothalamo - hypophysaire et une sécrétion de FSH et LH, qui vont de nouveau stimuler la croissance d'un follicule et la libération d'œstrogènes. Le rétrocontrôle devient alors négatif sur la FSH et LH pour éviter une trop grande

production d'œstrogènes, jusqu'à l'atteinte de la valeur seuil qui déclenchera l'ovulation.

1.1.2.2. Cycle ovarien

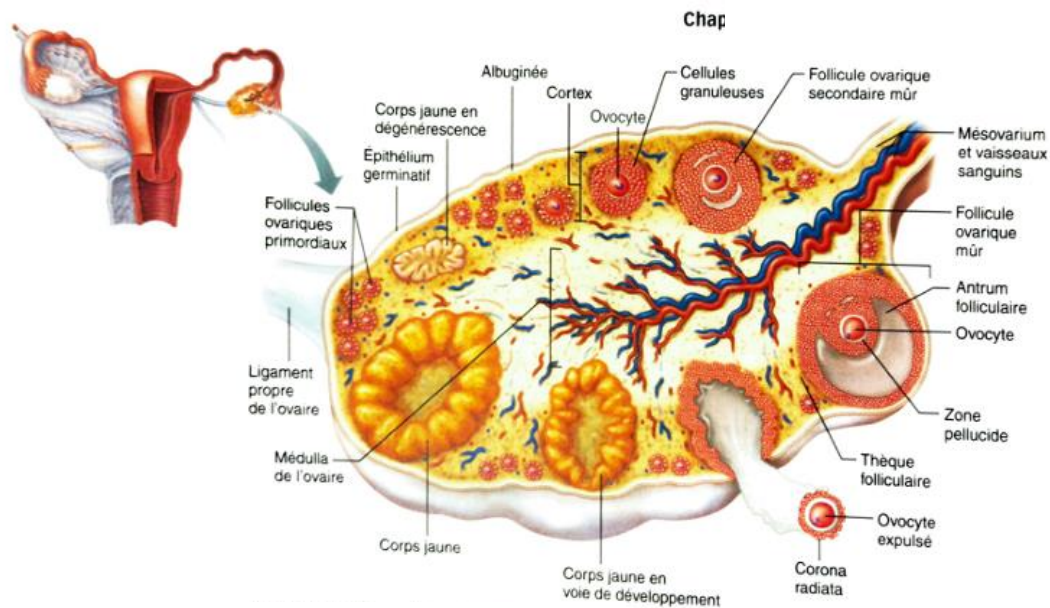


Figure 8 - Illustration du cycle ovarien (3)

Le cycle ovarien est divisé en trois phases. Il dure en moyenne 28 jours avec de grandes disparités suivant les femmes (7).

Lors de la première phase dite **phase folliculaire**, de J1 à l'ovulation (J14 en théorie), les follicules bloqués à différents stades de maturation dans les ovaires se mettent à évoluer et un seul d'entre eux arrivera à maturité.

Cette phase folliculaire comprend plusieurs étapes de maturation du follicule, le taux plasmatique de FSH augmentant jusqu'à atteindre le seuil nécessaire pour déclencher la stimulation des follicules. Tout d'abord, les cellules entourant l'ovocyte grandissent, ce dernier croît de même et le follicule primordial devient un **follicule primaire**. Dès que l'ovocyte est entouré de plus d'une couche de cellules, il devient un **follicule secondaire** possédant un épithélium stratifié. Les cellules folliculaires composant l'épithélium sont appelées cellules granuleuses. Il existe une communication importante entre l'ovocyte et ces cellules avec un échange d'ions, de métabolites et de signaux de signalisation.

Au fur et à mesure de la maturation, une couche de tissu conjonctif se condense autour du follicule, formant la thèque. La thèque interne sécrète des androgènes qui sont transformés par la couche granuleuse en œstrogènes. En parallèle, l'ovocyte sécrète

une substance riche en glycoprotéines qui va venir l'entourer et former une épaisse membrane transparente appelée zone pellucide. Ces glycoprotéines sont nécessaires à la fixation des spermatozoïdes si la fécondation a lieu. Lorsqu'un liquide translucide commence à s'accumuler entre les cellules granuleuses, le follicule est **appelé follicule secondaire mûr**. L'accumulation de ce liquide constitue une cavité, l'antrum folliculaire, qui finit par séparer l'ovocyte des parois. Il est entouré d'une couche de cellules appelée corona radiata et baigne dans la cavité. Le follicule atteint environ 2,5 centimètres de diamètre et fait saillie à la surface externe de l'ovaire.

Plusieurs follicules se développent à chaque cycle, chacun à un stade de maturation différent, mais un seul est assez mature lors du stimulus hormonal, c'est le follicule dominant. Celui – ci est plus riche en récepteurs à la FSH et donc sensible à des taux plus faibles de cette hormone. Au fur et à mesure de sa croissance, il a sécrété de plus en plus d'œstrogènes qui exercent ensuite un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de FSH afin d'éviter la stimulation d'un nombre trop importants de follicules. Il est alors le seul à continuer sa maturation, on l'appelle aussi **follicule de Graaf**. C'est la sécrétion croissante et importante d'œstrogènes en fin de maturation qui va déclencher le pic de LH, et donc l'**ovulation** peu de temps après qui constitue la deuxième phase. Lorsque l'ovulation a lieu, la paroi de l'ovaire se rompt et expulse dans la cavité péritonéale l'ovocyte de ce follicule, encore entouré de sa corona radiata.

Les autres follicules en cours de maturation subiront une dégénérescence et seront résorbés. Il arrive cependant que plusieurs follicules soient expulsés en même temps, ce qui conduit alors à une grossesse multiple. Ce phénomène présent dans 1 à 2 % des ovulations a tendance à augmenter avec l'âge.

La troisième phase, **la phase lutéale**, commence après l'ovulation. Celle-ci dure toujours quatorze jours, quelle que soit la durée du cycle, soit de J14 à J28. Le follicule de Graaf vidé de son contenu se transforme sous l'influence de la LH. Les cellules granuleuses et les cellules de la thèque interne augmentent de volume en s'enrichissant en lipides pour former une nouvelle glande endocrine que l'on appelle **corps jaune**. Dès sa formation, celui – ci sécrète de la progestérone et une petite quantité d'œstrogènes. S'il n'y a pas de grossesse, le corps jaune commence à dégénérer au bout d'une dizaine de jours et cesse de produire des hormones. Il reste alors à la surface de l'ovaire une cicatrice appelé corpus albicans. Si au contraire, une grossesse est entamée, le corps

jaune persiste jusqu'à ce que le placenta soit en mesure de sécréter des hormones, c'est – à – dire pendant environ trois mois.

1.1.2.3. Cycle menstruel

Par convention, le premier jour du cycle correspond au premier jour des règles. Ce cycle est calqué sur le cycle ovarien (7).

De J1 à J4, il s'agit de la **phase de desquamation** plus communément appelée « règles » ou « menstruations ». Cette phase peut varier d'une femme à l'autre et en général de deux à huit jours. Le corps jaune dégénère, le taux d'hormones diminue, ce qui entraîne une ischémie et une nécrose des glandes, du chorion et des vaisseaux présents dans la paroi de l'endomètre, et donc la desquamation de l'endomètre. Il ne reste plus que la zone résiduelle d'une épaisseur d'environ 0,5 millimètre.

De J5 à J8, il s'agit de la **phase de régénération**, prolongée de J9 à J14 par la **phase de prolifération**. L'œstradiol sécrété par le follicule sous l'influence de la FSH stimule la croissance de l'endomètre. L'épithélium, les glandes et les artérioles se reforment. Les glandes et les artérioles croissent plus vite que le chorion, ce qui est responsable de la spiralisation de ces dernières. Au moment de l'ovulation, l'endomètre fait environ 3 millimètres d'épaisseur.

Le 14^e jour correspond à l'**ovulation**.

De J15 à J21, il s'agit de la **phase de transformation glandulaire**, suivi de J22 à J28 par la **phase de sécrétion glandulaire**. Le corps jaune sécrète de la progestérone qui, associée à l'œstradiol, provoque l'allongement des glandes et la spiralisation des artérioles. De plus, la progestérone induit la sécrétion de glycogène au niveau basal des cellules, qui est ensuite excrété par le pôle apical de celles – ci. L'endomètre mesure alors 5 millimètres d'épaisseur.

Le cycle terminé, il recommence par le premier jour des règles suivantes.

1.1.2.4. Cycle utérin

Le cycle utérin est aussi sous la dépendance des hormones ovariennes. Deux paramètres entrent en jeu : le tonus musculaire du col de l'utérus et la composition de la glaire cervicale.

Durant la **phase folliculaire**, l'orifice du col de l'utérus est étroit et la glaire cervicale est peu importante. Elle augmente en quantité au fur et à mesure du cycle et devient de plus en plus filante. En **phase ovulatoire**, l'orifice du col est plus large. La glaire cervicale est très abondante et change de composition de façon à permettre un meilleur passage des spermatozoïdes. Elle est riche en eau, le réseau de glycoprotéines est large et le pH alcalin. Elle présente un aspect limpide et une grande filance. Lors de la **phase lutéale**, la progestérone provoque une augmentation de la viscosité de la glaire, ce qui crée une barrière physique et la présence d'une enzyme bactériolytique, le lysozyme, qui assure une protection biochimique.

1.2 Disménorrhées, étiologies et prise en charge

1.2.1 Définitions

Le terme dysménorrhée provient des termes grecs *dys*, *mên* et *rheîn* signifiant respectivement « perturbation », « mensuel », et « écoulement » (9). Il s'agit donc des douleurs notamment pelviennes associées aux règles et survenant de manière cyclique.

1.2.1.1. Définitions

La dysménorrhée primaire survient généralement chez la jeune fille au cours des deux premières années suivant l'arrivée des règles. Elle est caractérisée par une douleur s'apparentant à des crampes sus – pubiennes qui apparaissent quelques heures avant le début des règles et peuvent durer jusqu'à deux ou trois jours, les symptômes n'étant pas forcément identiques d'un cycle à l'autre (10). La dysménorrhée secondaire apparaît plus tardivement après la puberté, généralement après vingt ou vingt – cinq ans. De durée plus longue, des douleurs peuvent aussi survenir en dehors des règles.

1.2.1.2. Symptômes fréquemment associés

Le principal symptôme est la douleur dont la localisation et l'intensité sont variables suivant les femmes (11). D'autres caractéristiques sont fréquemment associées telles que des diarrhées, des nausées, des vomissements, de la fatigue, une sensation d'ébriété, des céphalées ainsi que des étourdissements. Plus rarement, des malaises ou de la fièvre peuvent être retrouvés.

1.2.1.3. Facteurs de risque

Il semblerait que l'âge et la parité aient un impact sur les douleurs menstruelles. Les symptômes seraient plus prononcés chez les adolescentes, les jeunes femmes et les nullipares. Les dysménorrhées paraissent plus importantes quand l'âge des premières règles est précoce et quand les menstruations sont abondantes ou d'une durée prolongée. Les antécédents familiaux peuvent également jouer un rôle.

D'un point de vue plus psychologique, des changements de vies fréquents, un faible soutien de l'entourage ou une relation intime stressante peuvent être associés à une aggravation des symptômes de dysménorrhée (12).

Au niveau du mode de vie, il est très probable que le tabagisme ainsi qu'une exposition importante à la fumée de tabac aggrave les douleurs. D'autres facteurs auraient aussi un impact tels que l'obésité, l'activité physique ou l'alcool mais ils restent controversés (9).

1.2.2 Etiologies principales

Les douleurs liées aux menstruations sont consécutives à une hypoxie tissulaire pouvant être en lien avec un obstacle à l'écoulement du sang ou à une malformation mais aussi à certains facteurs intrinsèques. On retrouve ainsi dans la majorité des cas un excès de production de prostaglandines synthétisées par l'endomètre, responsables de contractions douloureuses du myomètre. Deux autres molécules utérotoniques et vasoconstrictrices peuvent jouer un rôle dans l'hypercontractilité du myomètre : ce sont la vasopressine et les leucotriènes. C'est en 1957 que Pickles met en évidence ces molécules augmentant la tonicité utérine provoquant spasmes et ischémie : c'est la première découverte des prostaglandines, notamment PGF2 et PGE2 (13). Une production excessive de ces molécules issues de l'acide arachidonique ou un déséquilibre entre les prostaglandines vasodilatatrices et vasoconstrictrices peut être responsable de ces phénomènes douloureux.

1.2.2.1. Dysménorrhées primaires

Les dysménorrhées primaires sont généralement essentielles, c'est à dire dues à un excès d'agents utérotoniques et vasoconstricteurs telles que les prostaglandines, mais sans pathologie pelvienne identifiable (14). Pour catégoriser la dysménorrhée, seul un

entretien approfondi relevant les antécédents personnels ou familiaux et les symptômes présents peut orienter le professionnel de santé. En effet, si la dysménorrhée s'accroît progressivement ou si une masse abdomino – pelvienne est observée par exemple, cela peut faire penser à une anomalie congénitale (hymen non perforé, diaphragme vaginal, utérus cloisonné, obstacle cervical, etc.) et des examens secondaires doivent être entrepris.

1.2.2.2. Dysménorrhées secondaires

Les dysménorrhées secondaires sont généralement organiques, c'est – à – dire évocatrices d'une pathologie sous – jacente telle que l'endométriose, l'adénomyose ou le syndrome des ovaires polykystiques, entre autres.

Les douleurs chroniques lors des menstruations ont un effet nocif sur le fonctionnement cognitif, entraînant des modifications structurales et fonctionnelles. La sensibilité aux autres douleurs chroniques est ainsi renforcée, ce qui peut avoir des effets sur la qualité de vie au long terme des femmes concernées (15).

1.2.3 Diagnostic et prise en charge

1.2.3.1. Diagnostic

La prévalence des dysménorrhées varie entre 45 et 93 % des femmes en âge de procréer (13). Un tel écart est probablement dû au fait que la douleur pendant les menstruations est perçue comme quelque chose de normal dans la société, ce qui n'incite pas les femmes à consulter pour ce motif. Cependant, si les douleurs sont variables suivant les femmes, elles ont un fort impact négatif sur la qualité de vie et entraînent chez certaines une incapacité pouvant durer jusqu'à plusieurs jours par mois. En plus de l'impact sur le parcours scolaire ou la vie professionnelle et sociale, les douleurs engendrent une mauvaise qualité de sommeil ainsi qu'un effet néfaste sur le moral pouvant aller jusqu'à la dépression en induisant un phénomène de cercle vicieux. Le diagnostic est donc un enjeu majeur dans la prise en charge des femmes atteintes.

○ Dysménorrhées primaires

Le diagnostic de la dysménorrhée primaire se fait via un examen clinique afin d'éliminer une malformation qui nécessiterait des examens complémentaires. En l'absence

d'anomalie notable, le traitement envisagé est uniquement symptomatique dans un premier temps (16). Il est composé d'anti – inflammatoires non stéroïdiens (AINS), en association possible avec d'autres antalgiques et antispasmodiques. Si le traitement est suffisant, il doit être poursuivi pendant six mois avant d'être réévalué.

Si les douleurs persistent malgré le traitement, des examens complémentaires tels qu'une échographie ou un examen gynécologique sont entrepris. Suivant les résultats, plusieurs options sont à envisager. Dans le cas où un obstacle est détecté tel qu'un hymen non perforé, un diaphragme vaginal ou un utérus cloisonné, la chirurgie est alors discutée pour remédier au problème. Dans le cas où l'échographie est normale, le traitement de seconde intention est la prise d'un œstroprogestatif voire uniquement progestatif.

- **Dysménorrhées secondaires**

Lors des dysménorrhées secondaires, un examen clinique est aussi nécessaire. Il permet de détecter les signes d'infections éventuelles et de pouvoir, après un prélèvement vaginal, prescrire une antibiothérapie adaptée. Une fois cette option écartée, une échographie, ou une coéloscopie peuvent être réalisées. Si un obstacle est détecté, des examens plus poussés sont envisagés amenant parfois à la chirurgie. Lorsqu'il n'y a ni infection, ni obstacle, cela peut être le signe d'une pathologie sous – jacente. Les principaux traitements de ces pathologies gynécologiques sont les oestroprogestatifs par voie orale ou progestatifs seuls. Les AINS peuvent être y associés avec une visée symptomatique. Parmi ces différentes pathologies, l'endométriose sera développée dans le prochain chapitre.

- **Prise en charge globale**

La communication et le lien de confiance entre soignants et patientes sont essentiels pour assurer une bonne prise en charge de ces douleurs qui sont souvent chroniques. Il est important de rassurer les patientes dans le cadre de dysménorrhées primaires, qui sont bénignes et ont une forte probabilité de s'améliorer avec le temps, sans pour autant considérer leur douleur comme normale ou psychologique. En effet, des douleurs qualifiées de psychogènes sans prise en charge sont un non – sens pour la patiente qui ressent effectivement la douleur et ce de façon répétée.

Au – delà de la prise en charge de l'origine des douleurs, il convient de prendre aussi en charge l'aspect psychologique en orientant les patientes vers un psychologue, psychiatre ou sexothérapeute suivant la situation. Lors des premiers contacts avec la patiente, il est intéressant de privilégier les questions ouvertes, de la laisser s'exprimer afin d'obtenir des informations pertinentes et de créer ce lien de confiance. Une approche multidisciplinaire favorise donc une bonne prise en charge. D'après l'ouvrage de M. Lachowsky et D. Winaver, « *les conseils et le soutien du médecin se doivent d'être aussi détaillés que son ordonnance...* » (17). Cette philosophie de non – jugement et de pédagogie s'applique également à tous les professionnels de santé que la patiente peut rencontrer dans son parcours de soin. En effet, garder le lien de confiance avec le corps médical est important pour favoriser l'adhésion thérapeutique et le suivi de ces patientes.

1.2.3.2. Traitements

Allopathie

○ Anti – inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les traitements de première intention sont des traitements symptomatiques (16).

Les AINS sont en première ligne. Ils inhibent l'enzyme cyclo – oxygénase transformant l'acide arachidonique en prostaglandines, et limitent ainsi la production de prostaglandines endométriales. Le traitement doit être commencé à l'apparition des saignements ou des symptômes douloureux et poursuivi pendant deux à trois jours jusqu'à amélioration. Il ne devrait pas être nécessaire au – delà de cette durée.

Les AINS possédant l'AMM dans les dysménorrhées sont regroupés dans le tableau 1. Les posologies varient en fonction de la molécule. Suivant les spécialités, certaines sont listées ou en vente libre et plus ou moins prises en charge par la sécurité sociale.

Molécules	Spécialités	Posologie	Liste/Remboursement
Acide méfénamique	PONSTYL®	500 à 1500 mg par jour = 2 gélules 1 à 3 fois par jour Début le premier jour des règles pendant 2 à 5 jours, maximum 5 jours par cycle.	Liste II / R. 65%
Acide tiaprofénique	SURGAM®	200 mg 1 à 3 fois par jour Maximum 600 mg par jour	Liste II / R. 65%

Alminoprofène	MINALFENE®	300 mg 1 à 3 fois par jour Maximum 900 mg par jour	Liste II / R. 65%
Dextroprofène	KETESSE® ENANTYUM®	25 mg 1 à 3 fois par jour Maximum 75 mg par jour	Liste II / NR
Diclofénac	VOLTARENE®	100 mg par jour en 2 prises	Liste II / R. 65%
Flurbiprofène	ANTADYS® CEBUTID®	100 mg, 2 à 3 fois par jour Maximum 300 mg par jour	Liste II / R. 65%
Ibuprofène	ADVIL® NUROFEN® SPEDIFEN® BRUFEN® IBUPRADOL®	400 mg par prise, à renouveler si nécessaire Maximum 1200 mg par jour	Non listé/ NR Liste II / R. 65% (Dépend du nombre de comprimés)
Ibuprofène + lysine	NUROFEN® FLASH® NUROFEN FEM®	400 mg par prise, à renouveler si nécessaire Maximum 1200 mg par jour	Non listé / NR
Naproxène	APRANAX®, NAPROSYNE®	500 mg ou 550 mg par jour Maximum 1000 ou 1100 mg par jour sur quelques jours	Liste II / R. 65%

Tableau 1 - AINS indiqués dans les dysménorrhées (16)

Les prostaglandines sont des agents de signalisation ayant une influence sur de nombreux facteurs. Leur inhibition peut donc entraîner beaucoup d'effets indésirables (EI). Ils sont cependant peu fréquents en raison de la courte durée de traitement dans le cadre des dysménorrhées. Les contre – indications et précautions d'emploi sont communes à toute la classe des AINS, on les retrouve dans le tableau ci – dessous.

Sphère	Risque EI	Antécédents / Interactions	Conduite à tenir
Sphère digestive	Ulcère gastrique	Ulcère évolutif ou compliqué Ulcère gastroduodéal	Contre – indiqué
	Hémorragie digestive	Co – prescription AINS / anticoagulant / anti – agrégant plaquettaire	
Sphère cardiaque	Rétention hydrosodée	Insuffisance cardiaque sévère, hypertension artérielle non contrôlée	Contre – indiqué
		Cardiopathie ischémique Artériopathie périphérique, AVC	Utiliser avec précaution sous contrôle médical, plus courte durée possible
Sphère rénale	Insuffisance rénale aiguë	Néphropathie Insuffisance rénale, Hypovolémie Co – prescription diurétique / IEC / ARAII	Utiliser avec précaution sous contrôle médical et de la plus courte durée possible
Sphère pulmonaire	Exacerbation	Asthme	Utiliser avec précaution sous contrôle médical, plus courte durée possible

Tableau 2 - Effets indésirables des AINS (16)

De plus, les AINS sont contre – indiqués à partir du cinquième mois de grossesse, ce qui implique le questionnement systématique de toutes les femmes en âge de procréer notamment pour les AINS en vente libre en officine.

Il est enfin primordial de rappeler aux patientes de ne pas associer plusieurs anti – inflammatoires et de prendre les comprimés au cours d’un repas pour éviter les effets indésirables digestifs. Ils peuvent également être associés à un antiacide ou inhibiteur de la pompe à protons protecteurs en cas de facteurs de risques associés.

- **Autres antalgiques**

Le **paracétamol** (DOLIPRANE®, DAFALGAN®, EFFERALGAN®) peut être utilisé en tant qu'antalgique contre les douleurs légères à modérées, seul, avec un AINS ou un contraceptif oral. Son utilisation est contre – indiquée en cas d’insuffisance hépatocellulaire grave. La dose maximale pour un adulte de plus de 50 kilogrammes est de 4 grammes par jour, en prenant 1 gramme toutes les six heures.

Le **phloroglucinol** (SPASFON®) est utilisé en tant qu’antispasmodique des fibres musculaires lisses. La HAS détermine une faible efficacité mais il reste indiqué dans les douleurs spasmodiques gynécologiques en raison du peu d’effets indésirables. La seule contre – indication est l’hypersensibilité à l’une des substances composant le médicament. Pour un adulte, la posologie maximale est de 160 milligrammes trois fois par jour.

Tous ces traitements sont uniquement symptomatiques et ne constituent pas des traitements de fond. Le conseil associé lors de la délivrance est un élément très important pour leur bonne utilisation. Il est nécessaire que la patiente soit consciente que ces médicaments s’utilisent seulement lorsque les douleurs sont présentes et de ce fait qu’elle connaisse la posologie maximale ainsi que les conditions d’utilisations optimales. Si la douleur se révèle résistante au traitement symptomatique, il conviendra d’orienter la patiente vers son gynécologue ou son médecin traitant.

- **Aspirine, codéine et dérivés morphiniques**

Bien que non recommandée dans cette indication, l’utilisation d’aspirine, codéine et dérivés morphiniques est parfois retrouvée. Si l’aspirine est achetée en vente libre ou si la prescription provient d’un médecin généraliste, il convient de s’assurer que la patiente est suivie pour ces douleurs par un spécialiste et le cas échéant de l’y orienter. Dans le cas où la prescription est justifiée (morphiniques pour des douleurs

intolérables), prendre le temps de fournir des informations détaillées et adaptées à la patiente est nécessaire.

- **Oestroprogestatifs et progestatifs**

Lorsque les traitements symptomatiques ne suffisent pas ou lors de pathologies particulières, l'utilisation de progestatifs ou d'oestroprogestatifs est envisagée. Les deux traitements diminuent considérablement la sécrétion de prostaglandines par l'endomètre et le volume des menstruations : l'intensité des douleurs est ainsi atténuée.

- a. *Dysménorrhées primaires*

- *Progestatifs*

Les progestatifs agissent au niveau périphérique principalement en augmentant la viscosité de la glaire cervicale et en atrophiant la muqueuse utérine. Ils peuvent également avoir une activité anti – gonadotrope. Il existe différents progestatifs avec plusieurs particularités chimiques et donc une activité progestative, anti – gonadotrope ou anti – androgénique modulable selon les besoins. Dans les dysménorrhées primaires, les progestatifs suivants sont utilisés en première intention :

- **Progestérone micronisée** 100 ou 200mg (UTROGESTAN® et génériques) : habituellement 200 à 300mg par jour

- **Dydrogestérone** 10mg (DUPHASTON®) : 2 à 3 comprimés par jour suivant les cas

L'utilisation préconisée est de dix jours par cycle, en deuxième partie de cycle, du 16^{ème} au 25^{ème} jour, afin d'optimiser l'équilibre oestroprogestatif. Si ces molécules ne s'avèrent pas efficaces, sont mal tolérées ou si la dysménorrhée est plus sévère, on propose en deuxième intention :

- Le **nomégestrol** 5mg (LUTENYL® et génériques) : 1 comprimé par jour

- La **chlormadinone** 5 ou 10mg (LUTERAN® et génériques) : 10mg par jour

- La **médrogestone** 5mg (COLPRONE®) : 1 à 2 comprimés par jour

- La **promégestone** 0,125 - 0,25 - 0,5mg (SURGESTONE®) : 0,125 à 0,5mg par jour

L'utilisation des progestatifs pendant dix jours par cycle ne bloque pas l'ovulation et n'a donc pas d'effet contraceptif. Une utilisation vingt jours par cycle peut être proposée afin d'utiliser la propriété contraceptive des progestatifs. Dans ces cas – là, les molécules utilisées seront le nomégestrol (LUTENYL®), la chlormadinone (LUTERAN®), et la promégestone (UTROGESTAN®). Même s'ils ne font pas partie des recommandations dans le cadre des dysménorrhées, on peut retrouver dans certains cas la prescription de Système Intra – Utérin (SIU) ou d'implant qui libèrent un progestatif. Le mode d'action est similaire.

- *Oestroprogestatifs*

Si le traitement par progestatif seul est mal toléré ou si une contraception est souhaitée par la patiente, il est possible d'utiliser un oestroprogestatif, aussi appelé Contraceptif Oral Combiné (COC). Les COC bloquent l'ovulation, donc aussi le développement de la muqueuse utérine au bout de plusieurs semaines.

Ils sont constitués d'un œstrogène, l'**éthinyloestradiol**, et classés en quatre générations en fonction du progestatif qui l'accompagne. Les deux premières générations ont un profil plus androgénique avec des effets indésirables tels que l'apparition d'acné ou la prise de poids plus marqués. Les COC de troisième et quatrième génération n'ont pas ces effets androgéniques mais présentent un risque thromboembolique majoré : les progestatifs associés s'opposent moins à l'action pro – thrombotique de l'éthinyloestradiol.

On préférera ainsi un COC de seconde génération et monophasique dans lequel la quantité d'hormones est fixe, contrairement aux préparations bi – ou triphasiques qui en contiennent des quantités variables suivant le moment du cycle. Il existe plusieurs spécialités disponibles, telles que MINIDRIL®, OPTIDRIL®, OPTILOVA®, et les génériques associés.

Les COC sont à prendre pendant 21 jours d'affilé, suivis d'une pause de 7 jours avant de commencer la plaquette suivante. Certaines spécialités se composent de 21 comprimés actifs puis de 7 comprimés placebo et ne nécessitent donc pas de période d'arrêt. D'autres contiennent seulement les 21 comprimés actifs, il faudra donc observer une période de 7 jours sans prise. Il est également possible de prendre le traitement en continu en cas de dysménorrhées particulièrement intenses, sans période d'arrêt et sans comprimés placebo, afin de stopper les règles et les douleurs associées.

b. *Dysménorrhées secondaires*

Dans les dysménorrhées secondaires, un COC de deuxième génération peut également être utilisé en première intention. Lorsque l'association des AINS et oestroprogestatifs n'est plus suffisante, la deuxième intention va concerner les progestatifs nomégestrol (LUTENYL® et génériques), chlormadinone (LUTERAN® et génériques) ou promégestone (SURGESTONE®) sur une période de vingt jours par cycle. La prise en charge dépendra bien entendu de la cause de la dysménorrhée secondaire, le cas de l'endométriose étant développé dans la partie suivante.

c. *Effets indésirables, précautions d'emploi et contre-indications*

	Progestatifs	Oestroprogestatifs
Contre - indication	Accidents thromboemboliques ou antécédents, affections hépatiques graves, cancers hormonodépendants, association avec des médicaments inducteurs enzymatiques, antécédents ou risque de grossesse extra-utérine	Accidents thromboemboliques ou antécédents, troubles cardiovasculaires graves, diabète compliqué, affections hépatiques graves, porphyries, migraines avec aura, cancers hormono-dépendants, médicaments inducteurs enzymatiques
Précautions d'emploi	Antécédent d'AVC, infarctus du myocarde, hypertension artérielle sévère (HTA), diabète, hémorragie génitale non expliquée	Risque thrombo-embolique augmenté (âge élevé, tabagisme, obésité)
Effets indésirables	Aménorrhées, saignements intercurrents possibles ou <i>spottings</i> , prise de poids, anxiété et humeur dépressive, insomnies, troubles gastro-intestinaux, acné	Accidents thromboemboliques, acné, prise de poids, tension mammaire, nausées, troubles gastro-intestinaux, vertiges, modification de l'humeur, vaginite, hyperlipidémie

Tableau 3 - Contre - indications, précautions d'emploi et effets indésirables des progestatifs et oestroprogestatifs (18)

L'apparition d'effets indésirables sous progestatifs peut amener à un changement par un oestroprogestatif qui est globalement mieux toléré (19).

En raison du risque thromboembolique, les facteurs de risque doivent être systématiquement recherchés en amont du traitement. On relève ainsi (20):

- Les **antécédents personnels ou familiaux** du premier degré de thrombose veineuse ou d'anomalies de l'hémostase
- Les **antécédents cardiovasculaires, gynécologiques** et la présence d'une éventuelle **maladie inflammatoire** (lupus, etc.)

- L'**âge** et le **poids** : un âge supérieur à 35 ans et l'obésité sont considérés comme un facteur de risque vasculaire dans ce contexte
- La stabilité d'un éventuel **diabète**, d'une **dyslipidémie**, d'une **HTA**, ainsi que la présence de **migraines** avec aura qui augmentent le risque
- Le **tabagisme**, qui augmente le risque thromboembolique

d. Conseils associés

Un suivi est nécessaire et il est à adapter en fonction de la molécule choisie ainsi que de l'adhésion de la patiente à son traitement. À l'officine, lorsqu'il délivre un progestatif ou un oestroprogestatif, le pharmacien doit s'assurer :

- De l'**absence de contre – indication** et du **suivi de la tolérance** au traitement (prise de poids, maux de tête, évolution de l'humeur, *spotting* etc.)
- De l'**adhésion au traitement** notamment lorsqu'un effet contraceptif est souhaité avec les conseils liés à l'organisation afin de permettre une prise à heure régulière (alarme, application téléphonique, etc.)
- De la **bonne compréhension** de la **conduite à tenir** en cas de première prise et en cas d'oubli, qui dépend de la molécule utilisée
- De l'accompagnement du **sevrage tabagique**
- Du **bon suivi des pathologies chroniques** telles que le diabète, la dyslipidémie et l'hypertension artérielle afin de minimiser le risque thromboembolique lié aux contraceptifs hormonaux

Thérapies alternatives

L'utilisation des thérapies alternatives telles que la phytothérapie, l'aromathérapie ou l'homéopathie est courante chez les femmes ayant des douleurs chroniques et pour lesquelles les thérapies prescrites ne suffisent pas à calmer la douleur. La HAS rappelle dans son rapport sur l'endométriose de décembre 2017 qu'il existe peu ou pas d'études portant sur l'efficacité de ces thérapeutiques non médicamenteuses. Toutefois, l'utilisation de certaines plantes ou huiles essentielles n'est pas anodine et il revient au pharmacien d'officine d'en encadrer la dispensation. Les plantes, huiles essentielles et

souches homéopathiques ne font pas souvent l'objet d'études sur leur efficacité. Pourtant, elles sont retrouvées dans des ouvrages traitant sur le sujet et font l'objet d'une utilisation populaire.

- **Phytothérapie**

Les plantes sont utilisées de manière traditionnelle dans le traitement des règles douloureuses. La mode du « naturel » est de plus en plus présente dans la population générale, l'automédication par les plantes prend de l'ampleur. Leur utilisation nécessite certaines précautions d'emploi et d'utilisation afin de garantir la sécurité des patientes.

Les plantes doivent être utilisées sous forme d'extraits standardisés qui assurent une teneur précise en principes actifs. Elles peuvent aussi être consommées de façon plus traditionnelle sous forme de tisanes par exemple mais nécessitent alors une identification rigoureuse de la plante ainsi que de la partie de plante nécessaire. Le dosage à utiliser dépend donc de la forme choisie. Le tableau présenté en annexe est une liste non exhaustive des plantes pouvant être conseillées pour soulager les symptômes liés aux dysménorrhées (21) (*Annexe 1*).

- **Aromathérapie**

De façon générale, les huiles essentielles en automédication constituent un traitement de courte durée. L'usage prolongé nécessite un avis médical (22).

Concernant l'utilisation par voie topique, un test sur le pli du coude quarante-huit heures avant la première utilisation est nécessaire afin de s'assurer de la bonne tolérance. Pour la voie orale, les huiles essentielles se prennent sur une base telle qu'un comprimé neutre, un sucre, une cuillère de miel, de la mie de pain ou dans une cuillère d'huile de cuisine. Dans tous les cas, les huiles essentielles doivent être diluées. Pour la voie topique, elles sont diluées entre 1 et 10 % dans une huile végétale neutre telle que l'huile d'argan, d'onagre ou d'amande douce. Les plus fréquemment rencontrées sont rassemblées dans le tableau en annexe (*Annexe 2*).

- **Homéopathie**

Malgré l'absence d'études prouvant son efficacité, l'homéopathie est largement utilisée par la population générale. Son principal avantage est qu'elle ne présente pas d'effets indésirables ni d'interactions médicamenteuses. Ainsi, sans remplacer les

thérapeutiques ayant prouvé leur efficacité, l'homéopathie peut y être associée si la patiente le désire, ne serait – ce que pour l'effet placebo.

Dans le cadre des dysménorrhées, la posologie est de cinq granules toutes les heures en espaçant avec la diminution des symptômes (23). La liste située dans le tableau en annexe n'est pas exhaustive. Il existe de nombreuses souches avec des indications particulières, choisies suivant la personnalité et les caractéristiques des patientes (*Annexe 3*).

○ **Autres thérapies**

Au – delà des recommandations en vigueur, d'autres thérapies sont largement utilisées pour tenter de calmer la douleur. Toutes ces méthodes doivent accompagner le suivi médical et non le remplacer. De plus, le rôle du pharmacien est de pouvoir conseiller les femmes demandeuses afin que cela soit réalisé en toute sécurité.

On retrouve couramment parmi les associations de patientes ou conseillées par des professionnels de santé les thérapies suivantes :

- **Chaleur topique** avec l'utilisation d'une bouillote sur la zone douloureuse
- **Stimulation nerveuse électrique transcutanée (TENS)**, consistant à stimuler les fibres nerveuses périphériques par le biais d'électrodes placées sur la peau pour empêcher la transmission douloureuse, cette technique est aussi utilisée contre les douleurs neuropathiques
- **Acupuncture**, consistant à stimuler des points spécifiques du corps pour soulager les douleurs
- **Interventions comportementales** : la prise en charge multidisciplinaire est très importante et apprendre à vivre avec sa douleur et non pas en fonction de sa douleur peut nécessiter un suivi par un psychologue ou une thérapie cognitivo – comportementale
- Pratique de **yoga, relaxation**, exercice physique
- **Règles hygiéno – diététiques et complémentation** : les études ne mettent pas en évidence une efficacité importante mais certains éléments semblent diminuer les douleurs, tels qu'une alimentation riche en calcium et magnésium ou une supplémentation en vitamine B1 et huile de poisson notamment (16) (24).

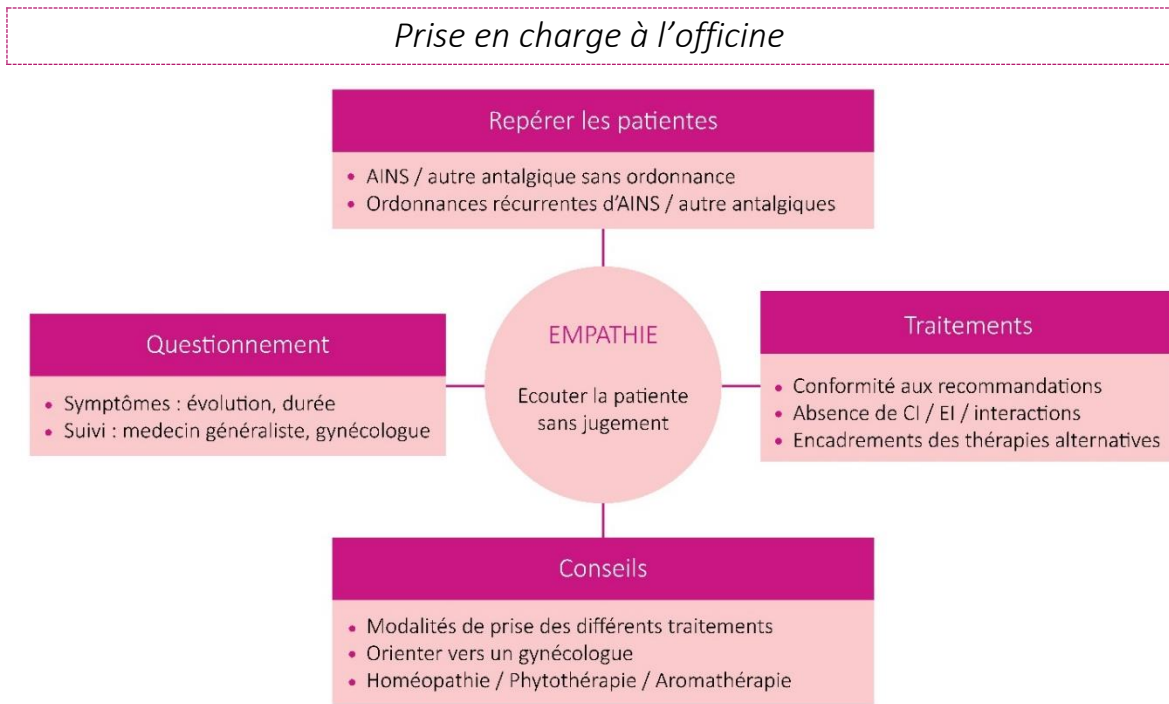


Figure 9 - Proposition de prise en charge à l'officine

Le pharmacien est un professionnel de santé très accessible par la population, sans rendez – vous nécessaire et présent sur de grandes plages horaires. Il n'est pas apte à poser un diagnostic mais joue un rôle primordial dans la prise en charge globale des patientes. Les conseils associés aux différents traitements sont indispensables pour assurer une utilisation optimale et un soulagement efficace des douleurs ressenties. Il peut être utile par exemple d'expliquer le mécanisme de la douleur pour que les patientes comprennent l'intérêt d'une prise précoce des anti – inflammatoires. Cette surveillance constitue le cœur de métier du pharmacien.

Dans le cadre des dysménorrhées, la recherche d'information est d'autant plus importante que ces douleurs sont souvent banalisées et considérées comme normales par la plupart des femmes, qui ne consultent pas forcément. Chez les adolescentes par exemples, 15 % seulement consultent pour ce motif alors qu'elles seraient 40 à 90 % à en souffrir (25). Les dysménorrhées ont pourtant des conséquences importantes en termes de qualité de vie. Le questionnement des patientes demandant un conseil concernant des douleurs de règles ou un anti – inflammatoire peut ainsi ouvrir la discussion et amener vers une prise en charge finalement beaucoup plus adaptée. Le pharmacien a un rôle clé dans ce domaine et se doit de faire preuve de beaucoup d'empathie afin de développer une relation de confiance avec les patientes souffrant de dysménorrhées.

1.2.4 Outils existants

La qualité de vie des femmes atteintes de dysménorrhées est un facteur majeur à prendre en compte (26). Plusieurs études ont montré un réel impact au quotidien sur les plans sociaux et professionnels ainsi qu'une altération de la condition physique et de la perception du corps et de la douleur. Afin de pouvoir objectiver l'impact des dysménorrhées et plus particulièrement de la douleur, plusieurs échelles de qualité de vie et de cotation de la douleur existent et sont applicables aux dysménorrhées (26).

1.2.4.1. Echelles de cotation de la douleur

Certaines échelles d'auto – évaluation permettent de mesurer l'intensité de la douleur. C'est une mesure ponctuelle qui a un intérêt lorsqu'elle est utilisée régulièrement afin de mettre en évidence une évolution de la douleur (27).

○ **EVS : échelle verbale simple**

Les qualificatifs allant « d'absente » à « extrêmement douloureux » associés chacun à un nombre permettent à la patiente de mettre une note à sa douleur.

EVS

- Absence de douleur
- Douleur faible
- Douleur modérée
- Douleur intense
- Douleur extrêmement intense

Figure 10 - Exemple d'EVS (27)

○ **Echelle numérique**

Une règle de 0 à 10 est proposée à la patiente avec en 0 « pas de douleurs » et en 10 « douleur maximale imaginable ».



- **EVA : échelle visuelle analogique**

Il s'agit d'une règle munie d'un curseur. D'un côté la patiente règle le curseur à hauteur de sa douleur, de l'autre, le professionnel de santé y associe une valeur numérique. C'est l'échelle de cotation de douleur la plus utilisée.

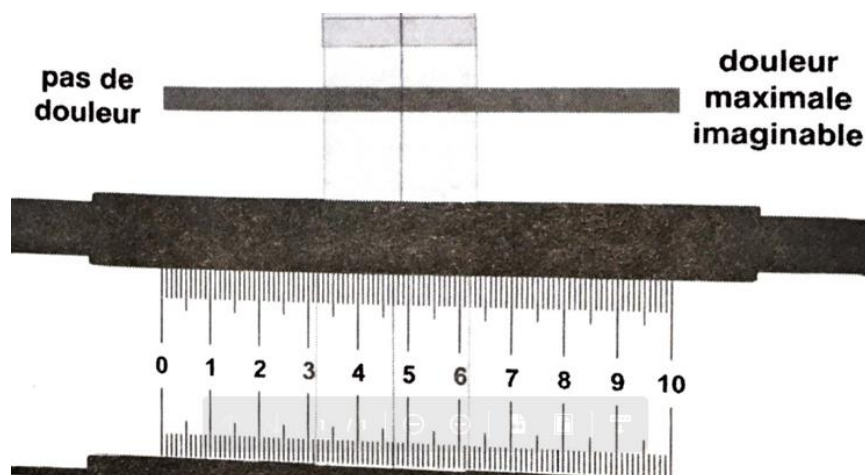


Figure 12 - Exemple d'EVA (28)

1.2.4.2. Echelles de qualité de vie

- **MOS SF – 36 : *Medical outcome study short form 36***

Le SF – 36 est un questionnaire élaboré par Ware et Sherbourne en 1992 mesurant de façon générale la qualité de vie (29). Il s'agit d'un questionnaire utilisé et validé dans plusieurs langues dont la langue française. Il est composé de 36 items regroupant 8 domaines : l'activité physique, les limitations dues à l'état physique, la douleur physique, la santé perçue, la vie et relation avec les autres, la santé psychique, les limitations dues à l'état psychique, et la perception de la santé perçue comparativement à la santé perçue un an auparavant (30).

- **Echelle d'Andersch et Milson**

Cette échelle appelée « échelle verbale multidimensionnelle » par ses auteurs est largement utilisée dans le domaine gynécologique pour classer la sévérité des dysménorrhées (31). Cependant, elle n'a pas bénéficié d'étude méthodologique et son caractère multidimensionnel est discuté par la CNGOF.

Elle reste une échelle comportementale très utilisée et classe les dysménorrhées par catégories de sévérité croissante en fonction de leurs impacts sur la vie quotidienne :

- **0** : Pas de douleurs. L'activité quotidienne n'est pas affectée.
- **1** : Douleur légère. Les règles sont douloureuses mais inhibent rarement l'activité normale de la femme. Des antalgiques sont rarement nécessaires.
- **2** : Douleur moyenne. Les activités quotidiennes sont gênées. Des antalgiques sont nécessaires et soulagent la douleur, les absences à l'école ou au travail sont, de ce fait, rares.
- **3** : Douleur sévère. Activité clairement inhibée. Faible effet des antalgiques. Symptômes somatiques (maux de tête, asthénie, nausées, vomissements et diarrhées).

o **Echelle de Biberoglu**

Quoique non validée, cette échelle est utilisée en pratique et dans les études. Cinq critères sont étudiés : dysménorrhée, dyspareunies, douleurs pelviennes, sensibilité pelvienne lors de l'examen, mobilité utérine et nodules à l'examen clinique (31). La cotation de chaque critère se fait suivant quatre possibilités : absence, faible, modéré, sévère. Elle permet notamment de réaliser un comparatif avant et après la prise en charge.

o **EHP – 30 : *Endometriosis Health profile 30***

C'est une échelle généraliste mesurant la qualité de vie des femmes atteintes d'endométriose. Ce questionnaire a été développé par Jones et al. entre 1999 et 2000 puis validé entre 2001 et 2004. Il s'agit d'évaluer la gêne occasionnée au quotidien par l'endométriose au travers des différents aspects de la vie quotidienne :

- Activité et tâches courantes (vie professionnelle, loisirs, sport, tâches ménagères)
- Relations avec les autres (conjoint, famille, amis, collègues)
- Altération psychologique (anxiété, colère, trouble du sommeil)
- Bien – être intérieur (se sentir en forme, plein d'énergie etc.)

Ce questionnaire exhaustif permet de générer un score corrélé à la qualité de vie. Le facteur limitant de ce questionnaire est le nombre très important d'items qui le rendent long à remplir. Il est donc principalement utilisé en auto – questionnaire. Cependant, une forme courte **EHP – 5** existe et est aussi validée pour l'endométriose, cette version pourrait être utilisée en officine (32) (*Annexe 4*).

Les nouvelles recommandations de décembre 2017 pour la prise en charge de l'endométriose recommandent l'utilisation de l'**EHP – 30** ainsi que de l'**EHP – 5** en tant que questionnaires spécifiques à l'endométriose et du **SF – 36** comme questionnaire générique de qualité de vie.

2^{ème} partie : Endométriose

2 Endométriose

2.1 Généralités

2.1.1 Définition et généralités

2.1.1.1. Définition

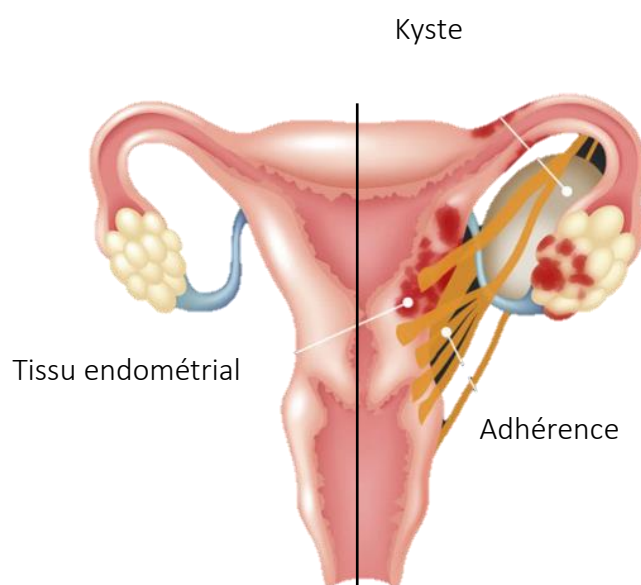


Figure 13 - Comparaison appareil génital sain versus atteint par l'endométriose (33)

L'endométriose est une pathologie dont on entend parler de plus en plus, qui peut affecter très fortement les femmes touchées dans leur vie quotidienne, dans leurs projets, mais aussi dans leur féminité. Elle apparaît parfois comme une maladie du monde moderne ou comme une nouvelle maladie mais serait en fait plus ancienne. La première description date de 1690, par un médecin allemand nommé Daniel Shroen qui évoque déjà un **aspect inflammatoire**, une tendance aux **adhérences** qui « lient les organes ensemble » ainsi qu'un **risque hémorragique**. C'est en 1921 que John A Sampson, un médecin américain, nommera cette maladie « endométriose » (34) (35).

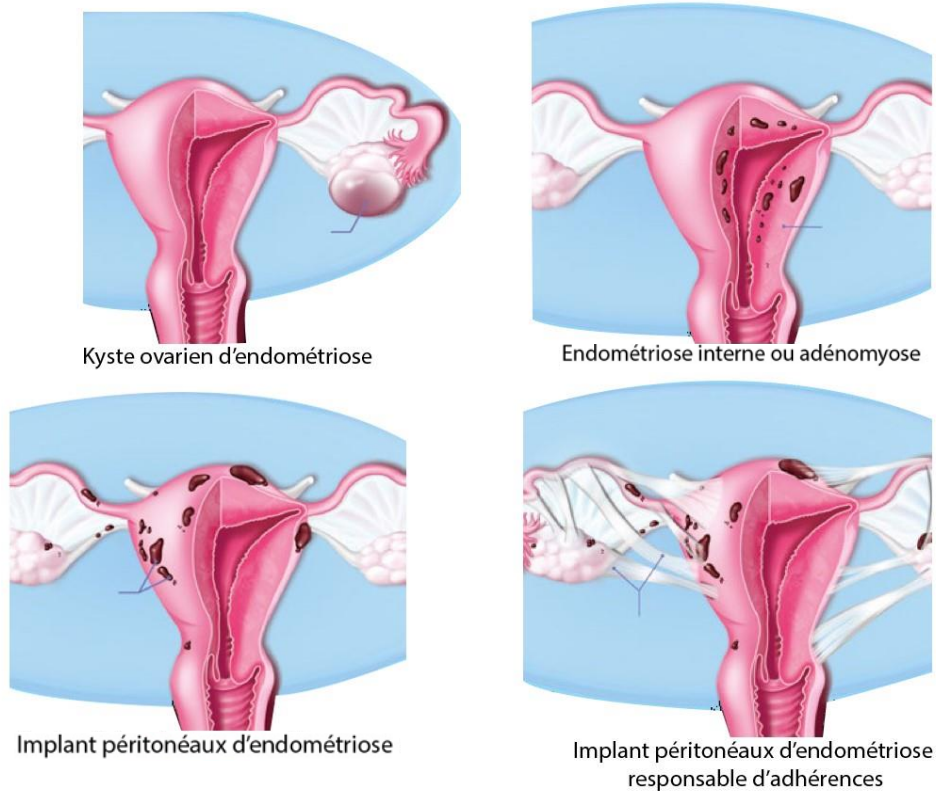


Figure 14 - Différentes atteintes de l'endométriose (36)

La définition de l'endométriose est histologique, caractérisée par la présence de tissu endométrial (glandes et stroma) en dehors de la cavité utérine. Ces cellules ectopiques forment des lésions soumises à l'influence des œstrogènes, tout comme l'endomètre. Elles présentent également une résistance à la progestérone qui favorise un climat hyperœstrogénique. Elles suivent la même évolution que la muqueuse utérine avec des saignements au moment des menstruations, entraînant des adhérences entre les organes et un processus inflammatoire chronique pouvant aboutir à une fibrose des tissus environnants.

Ces lésions peuvent être responsables chez la femme en âge de procréer de divers symptômes ayant un grand retentissement clinique tels que des dysménorrhées, troubles digestifs et urinaires, dyspareunies mais aussi hypofertilité ou infertilité dans certains cas. Cependant, la présence d'endométriose n'implique pas forcément de symptômes cliniques et inversement, une histologie négative ne permet pas d'exclure la maladie. On parle donc d'endométriose en tant que pathologie avérée lorsque des symptômes cliniques sont associés aux lésions histologiques (37).

L'endométriose peut être catégorisée selon sa localisation, une même patiente pouvant présenter plusieurs de ces atteintes. On distingue ainsi : (38)

- **L'endométriose dite « superficielle », péritonéale ou ovarienne** : les cellules ectopiques sont localisées dans la cavité péritonéale, fréquemment sur les ovaires, les trompes, le péritoine, le cul – de – sac de Douglas et la cloison recto – vaginale.
- **Les endométriomes ovariens** : lésions sous forme de kystes ovariens d'endométriose, aussi appelés endométriomes, dont l'intérieur contient un liquide épais de couleur chocolat.
- **L'endométriose dite « profonde », rétropéritonéale** : infiltration à une profondeur d'au moins 5 millimètres de l'espace rétropéritonéal, elle peut également toucher les viscères. Les atteintes les plus fréquentes concernent les ligaments utéro – sacrés dans 50 % des cas mais on peut également retrouver une atteinte de l'intestin, du cul – de – sac vaginal postérieur, de la vessie, des uretères. Au – delà de la cavité pelvienne ce sont le sigmoïde, le côlon droit, l'appendice et l'iléon terminal qui sont les plus fréquemment touchés. Les localisations peuvent être multiples chez une même patiente.
- **Les localisations exceptionnelles** : on trouve des endométrioses se développant sur un tissu cicatriciel, après épisiotomie ou hystérectomie par exemple. Des cas d'atteinte des poumons, (39) du rein (40) ou du cerveau (41) ont été observés mais ces cas restent exceptionnels. Enfin, quelques cas d'endométriose chez l'homme ont été rapportés (42).

Des foyers de tissu endométrial peuvent également être retrouvés dans le myomètre, formant souvent des îlots de muqueuse dans l'épaisseur du muscle. On parle alors d'**adénomyose**, aussi appelée endométriose « interne », qui est considérée comme une entité séparée de l'endométriose. L'adénomyose est reliée à une hypoestrogénie et est souvent associée à une inflammation, une hypertrophie myométriale réactionnelle, à des polypes de l'endomètre ou à des fibromyomes utérins. L'adénomyose est fréquemment associée à l'endométriose et de la même façon, sa présence n'est pas toujours synonyme de symptômes cliniques.

2.1.1.2. Epidémiologie

On considère habituellement que l'endométriose touche **5 à 10 %** des femmes en âge de procréer. Cependant, sa prévalence et son incidence sont très difficiles à mesurer dans la population générale puisque le diagnostic implique une exploration chirurgicale, la maladie se définissant histologiquement. Les estimations que nous avons actuellement proviennent donc essentiellement d'études portant sur des femmes hospitalisées. Les résultats sont très hétérogènes, la prévalence allant de 2 à 74 % dans onze études différentes chez des patientes présentant des douleurs pelviennes chroniques (43). Selon le Collège Américain d'Obstétrique et Gynécologie qui a revu ces études en 2004 afin de prendre en compte les sources d'hétérogénéité, la véritable prévalence d'endométriose serait de plus de 33 % chez ces patientes (44). Chez les femmes suivies pour une infertilité, la prévalence apparaît plus importante et ce serait 25 à 50 % d'entre elles qui présenteraient des lésions d'endométriose (43).

Les populations les plus touchées semblent donc être les femmes présentant une infertilité ou des douleurs pelviennes chroniques. La Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada confirme cette idée et estime qu'une endométriose sera diagnostiquée chez 20 à 50 % des femmes suivies pour une évaluation laparoscopique de l'infertilité ou des douleurs chroniques (45).

Actuellement, le délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic d'endométriose est bien souvent de plusieurs années. Suivant les études, ce délai est estimé **entre 6 et 10 ans**. Il apparaît que plus les symptômes sont précoces, plus le délai est long, ce qui indique une insuffisance de prise en charge chez les adolescentes (38). Les jeunes filles étant très souvent sous oestroprogestatifs dès leur adolescence, c'est majoritairement quelques années après que la maladie est découverte, lorsqu'elles souhaitent avoir un enfant par exemple. Pourtant, il semble qu'une prise en charge plus précoce permettrait de limiter la progression de la maladie et ses conséquences, telles que les douleurs chroniques ou les difficultés à procréer (46). Les études manquent encore pour le démontrer.

2.1.1.3. Facteurs de risque

L'endométriose est une pathologie très probablement multifactorielle, sous l'influence d'un certain nombre de paramètres liés aux menstruations mais aussi génétiques et

environnementaux. Elle concerne les femmes dès les premières menstruations et jusqu'à la ménopause, les cas après la ménopause sont plus rares mais possibles.

- **Facteurs augmentant la durée ou l'amplitude du flux menstruel**, et donc aussi le reflux : ménarche précoce, menstruations abondantes et prolongées, cycles menstruels courts, dispositif intra – utérin au cuivre. Actuellement, dans les pays développés, il est observé une diminution du nombre de grossesses par femme, un âge plus tardif lors de première grossesse, ainsi qu'un âge plus précoce des premières règles. Ces évolutions mènent à une augmentation du nombre de menstruations dans la vie des femmes, et donc probablement à un risque plus élevé de développer une endométriose. Les données suggèrent que plus le nombre d'enfants est faible, plus le risque d'endométriose est augmenté (37).
- **Facteurs génétiques** : il semblerait qu'il y ait un facteur d'hérédité. Une étude sur la population islandaise a en effet estimé un risque cinq fois supérieur de développer une endométriose chez les apparentées au premier degré d'une patiente atteinte, soit les sœurs soit les filles (47). Les facteurs génétiques mis en cause sont cependant encore mal connus actuellement.
- **Morphologie et IMC** : les données sont variables et il est difficile d'en conclure une vérité générale. Un IMC supérieur à 25 pourrait favoriser une irrégularité des cycles menstruels, des menstruations moins fréquentes et donc une diminution du risque. Ainsi, les données seraient plutôt en faveur d'un risque supérieur chez les femmes grandes et maigres.
- **Niveau socio – économique et facteurs ethniques** : l'endométriose est retrouvée préférentiellement chez les femmes ayant un niveau social élevé. Il s'agit cependant très certainement d'un biais dû au fait que ces femmes ont un meilleur accès au système de santé. Quelques études se sont intéressées à l'origine ethnique, aucune n'a apporté de différence significative (31).
- **Pathologies gynécologiques** : l'association entre anomalies congénitales obstructives et endométriose est très fréquente, elles entraînent en effet un reflux tubaire accentué.
- **Contraception** : aucun lien n'a été fait entre la durée de prise de contraception et le risque d'endométriose. La prise de contraceptif oral apparaît au contraire

comme protectrice, ce qui pourrait s'expliquer par la diminution du nombre d'ovulations et du volume des menstruations. On peut se demander cependant s'il n'existe pas un biais dû au fait que les contraceptifs oraux masqueraient les symptômes qui surgiraient de nouveau après l'arrêt. A l'inverse, le DIU au cuivre serait associé à une augmentation du risque d'endométriose, probablement parce qu'il augmente le volume du flux menstruel.

- **Tabac, alcool et mode de vie** : le tabac aurait un effet protecteur chez les grandes fumeuses dû à l'effet anti oestrogénique du tabac, mais ces données sont limitées et controversées. D'autres études n'ont pas trouvé de lien entre endométriose et tabac. Concernant l'alcool, il augmenterait le taux d'œstrogènes et donc le risque d'endométriose mais comme pour la consommation de tabac, les données sont très limitées et il n'est pas possible actuellement de tirer des conclusions certaines. Il n'existe pas non plus d'études probantes reliant la consommation de caféine et le risque d'endométriose (37). Enfin, l'activité physique régulière serait un facteur protecteur contre l'endométriose en favorisant une hypoestrogénie. Les études sont cependant peu nombreuses et les douleurs limitent souvent les patientes (48).

- **Pathologies auto – immunes** : les données épidémiologiques ont mis en évidence une corrélation entre l'endométriose et les pathologies auto – immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux systémique (49), la sclérose en plaque ou les hypo – et hyperthyroïdies. Cette association pourrait s'expliquer par la composante immune de l'endométriose que nous évoquerons plus loin.

- **Facteurs environnementaux** : la question de l'influence des facteurs environnementaux et notamment des perturbateurs endocriniens est de plus en plus posée actuellement de manière générale. Cela concerne principalement le bisphénol A, les phtalates et les dioxines par leurs effets oestrogéniques, immunosuppresseurs ou encore pro – inflammatoires. Les études manquent encore pour relier leurs effets au risque d'endométriose mais les mécanismes pouvant interférer semblent nombreux (50) (51).

Les facteurs de risque de l'endométriose sont donc encore majoritairement des hypothèses qu'il reste à confirmer. Les plus probants pour le moment concernent les facteurs liés aux menstruations.

2.1.1.4. Symptômes ressentis

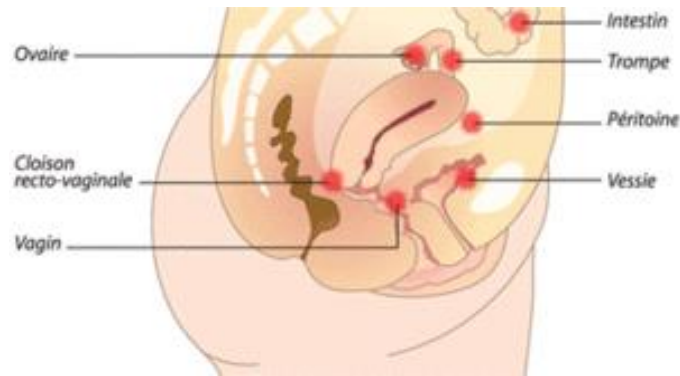


Figure 15 - Localisations possibles de l'endométriose (52)

Le tableau clinique peut être variable suivant les patientes et n'est pas toujours corrélé au nombre de lésions d'endométriose. Certaines patientes présentent une forme asymptomatique malgré la présence de lésions tandis que d'autres auront un tableau clinique très invalidant et altérant la qualité de vie. Les symptômes ressentis sont cependant souvent en lien avec la localisation des lésions.

- **Douleurs** : la douleur, sous quelque forme qu'elle soit, est le symptôme le plus fréquent, retrouvé dans 75 % des cas.

- **Dysménorrhée intense** : elle est souvent secondaire dans l'endométriose avec une apparition après vingt ans et une aggravation progressive de l'intensité au fur et à mesure du temps. C'est cependant un symptôme que l'on retrouve souvent dans la population générale.

- **Dyspareunie profonde** : il s'agit de douleurs au fond du vagin lors des rapports sexuels. La douleur est chronique et répétitive et nécessite une approche globale (médicale, sexologique et psychologique) (53). Elle concerne surtout les femmes ayant des lésions situées à des endroits spécifiques tels que la cloison recto – vaginale ou le cul – de – sac de Douglas.

- **Douleurs aux jambes ou sciatiques cycliques** : ces douleurs sont moins fréquentes mais possibles, elles témoignent d'une atteinte nerveuse (45).

- **Troubles de l'appareil digestif, ou dyschésie** : ces troubles de l'appareil digestif regroupent plusieurs symptômes d'intensité variable. On retrouve des douleurs spasmodiques de type crampes dans la majorité des cas. Moins fréquemment, des diarrhées ou des constipations, des ténésmes et rectorragies cataméniales ainsi que

très rarement des occlusions intestinales (54). Ces derniers symptômes sont surtout retrouvés en cas d'atteinte digestive.

- **Troubles de l'appareil urinaire, ou dysurie** : ces troubles de l'appareil urinaire touchent jusqu'à 50 % des femmes atteintes d'endométriose (55). Ils ont pour origine les lésions liées à la pathologie mais peuvent aussi être issus des chirurgies liées à l'endométriose. Il s'agit principalement de troubles de la sensibilité et de la vidange urinaire. Ces troubles affectent la qualité de vie des femmes atteintes et peuvent aussi engendrer des complications à long terme.

- **Infertilité** : ce n'est pas un symptôme à proprement parler puisqu'on ne ressent pas mais l'endométriose est retrouvée chez 25 à 50 % des femmes stériles contre 5 à 10 % dans la population générale (45). Le mécanisme peut être essentiellement anatomique et lié à la présence de lésions sur les trompes de Fallope par exemple. Il existe trois autres facteurs pouvant intervenir : un facteur pelvien d'inflammation, qui rend moins favorable la rencontre entre les gamètes, un facteur ovarien, avec souvent une altération de cette fonction, et un facteur utérin, la présence de lésions pouvant rendre la nidation plus compliquée.

Ces différents symptômes classiquement retrouvés peuvent être regroupés par l'acronyme des « 5D » : douleurs pelviennes chroniques, dysménorrhée, dyspareunie profonde, dysurie et dyschésie (56). Les douleurs ressenties sont souvent fonction de la localisation des lésions. Par exemple, la dyspareunie profonde va souvent de pair avec une atteinte des ligaments utéro – sacrés ou du cul – de – sac de Douglas.

2.1.2 Etiologies et théories

2.1.2.1. Théorie de l'implantation

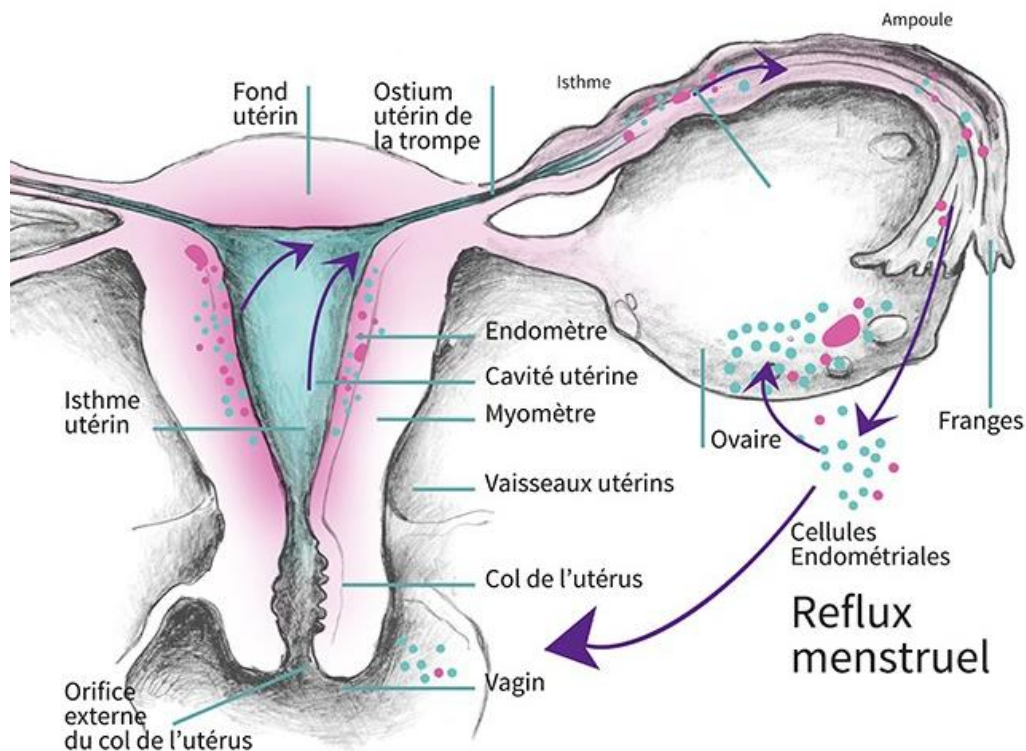


Figure 16 - Schéma de la théorie de l'implantation (57)

C'est la théorie proposée par John A Sampson en 1927, elle est toujours la plus largement acceptée actuellement (34) (42) (45). Cette théorie est fondée sur l'hypothèse que des fragments d'endomètre refluent par les trompes de Fallope pendant la période des menstruations pour aller s'implanter dans la cavité péritonéale, rétro péritonéale et sur les viscères. Plusieurs arguments sont en faveur de cette théorie :

- Le **reflux de cellules endométriales** est un phénomène physiologique retrouvé chez 90 % des femmes ayant des trompes saines.
- L'examen microscopique de péritoine sain prélevé lors de coéloscopie identifie des **implants endométriaux** jusque dans 20 % des cas.
- La **localisation asymétrique** et les localisations les plus fréquentes des lésions d'endométriose seraient expliquées par le reflux tubaire. La gravité amène en effet les lésions à s'implanter préférentiellement sur les organes proches et aux points les plus déclives de la cavité abdomino-pelvienne, notamment autour du cul – de –

sac de Douglas (dont les ligaments utéro – sacrés). Les lésions d'endométriose profonde sont ainsi localisées à 90 % dans le compartiment postérieur du pelvis. Les cellules ectopiques sont retrouvées de façon prédominante du côté gauche à l'intérieur du pelvis, les différences anatomiques créant un micro – environnement favorisant leur implantation et leur survie.

- Les cellules endométriales retrouvées sont viables et capables de s'implanter grâce à leurs **capacités d'adhésion, d'invasion et de prolifération**.
- Les facteurs qui allongent ou amplifient la **durée** ou la **fréquence du flux menstruel** et donc également le reflux tubaire sont aussi des facteurs de risques d'endométriose.

Cette théorie éclaire certains aspects de l'endométriose mais n'explique pas toutes les formes de cette pathologie, comme les atteintes extra pelviennes ou les rares cas retrouvés chez l'homme.

2.1.2.2. Théorie de la métaplasie cœlomique

La théorie de la métaplasie cœlomique a été discutée par des médecins allemands notamment Waldeyer en 1870 pour la première fois, puis elle est reprise au début du XXe siècle par Meyer (34) (42). Ils suggèrent que l'épithélium péritonéal aurait un **pouvoir de transformation** en tissu endométrial, la métaplasie se définissant comme la « transformation d'un tissu différencié en un autre, anormal par sa localisation ».

Cette théorie se base sur l'embryologie : le mésothélium qui recouvre la cavité péritonéale, les viscères et les organes génitaux internes provient d'une seule et même paroi qui est celle du cœlome embryonnaire. Les canaux de Müller, à l'origine de l'appareil génital féminin et donc de l'endomètre, proviennent en effet d'une invagination du mésothélium cœlomique. Cette théorie suppose donc que le mésothélium cœlomique resterait totipotent après l'organogenèse et que l'épithélium de la cavité péritonéale serait capable de se transformer en tissu endométrial sous l'influence de signaux particuliers pouvant être immunitaires, infectieux, hormonaux ou autres.

Cette théorie serait une explication aux rares cas d'endométriose retrouvés chez les hommes, les jeunes filles prépubères, chez les femmes ayant une absence congénitale d'utérus encore chez les femmes souffrant d'aménorrhée primaire.

Il existe cependant quelques réserves sur cette théorie expliquant qu'elle ne soit pas la plus communément admise : les lésions ne sont pas régulièrement réparties dans le pelvis et la plèvre (membrane tapissant la cage thoracique) qui tire aussi son origine du cœlome ne présente pas de métaplasie. De plus, les processus métaplasiques voient leur fréquence augmenter avec l'âge et ce n'est pas le cas de l'endométriose.

Cette théorie de la métaplasie a été prolongée par la théorie de l'induction en 1955 par Levander et Normann, selon laquelle ce serait le tissu endométrial eutopique qui produirait les signaux entraînant cette transformation (58).

2.1.2.3. Théorie de la dissémination par voie vasculaire ou lymphatique

Proposée par Halban en 1925, cette théorie suppose que les cellules endométriales pourraient être disséminées par voie lymphatique et hémotogène, l'endomètre communiquant avec la cavité rétropéritonéale par ce système (58) (59). Des cellules endométriales ont en effet été retrouvées au sein de ganglions lymphatiques et dans les veines utérines. Elle pourrait ainsi expliquer les lésions localisées à l'ombilic, au col de l'utérus ou au vagin mais également les lésions éloignées de l'endomètre dans les rares cas d'endométriose osseuse, musculaire, pulmonaire ou encore cérébrale.

2.1.2.4. Mécanismes cellulaires

L'implantation des cellules endométriales nécessite un ensemble d'interactions avec les tissus environnants, qui ressemblent aux capacités des cellules tumorales pouvant survivre en dehors de leur milieu d'origine (60). Ainsi, les cellules ectopiques présentent des capacités :

- **D'adhésion et d'infiltration** : les cellules endométriales sont capables d'adhérer aux organes grâce à des facteurs et récepteurs moléculaires spécifiques. Elles peuvent ensuite s'infiltrer plus profondément dans le tissu hôte en stoppant l'expression de cadhérines – E, molécules responsables de l'adhésion entre les cellules, avant de continuer leur développement sous l'influence des œstrogènes.
- **De prolifération** : sous l'influence des œstrogènes responsable de la croissance de l'endomètre. Il semble que les foyers endométriosiques soient en mesure de produire localement de l'œstradiol au travers de la transformation d'androgènes par l'enzyme aromatase, qui n'est pas retrouvée au niveau de l'endomètre eutopique.

Le climat oestrogénique est favorisé par la résistance à la progestérone que développent les cellules ectopiques, et aussi par l'inflammation. Celle-ci aboutit à une production importante de cyclo – oxygénases et de prostaglandines capables de stimuler l'aromatase, donc la production d'estradiol par les cellules ectopiques (61).

- **D'angiogenèse et lymphangiogenèse** : c'est un processus essentiel à la survie des foyers et cela permet aux cellules de continuer à proliférer. Elles surexpriment en effet des métalloprotéinases matricielles (MMPs) permettant la migration des cellules endothéliales, donc la croissance de nouveaux vaisseaux. Ces MMPs pourraient aussi jouer un rôle dans l'invasion des tissus hôtes. La lymphangiogenèse, ou formation de nouveaux vaisseaux lymphatiques, semble être corrélée à l'angiogenèse et également essentielle dans le développement de l'endométriose.

Les mécanismes cellulaires commencent à être mieux compris, les différentes théories rassemblent les notions principales concernant l'étiologie de l'endométriose. Il n'apparaît cependant aucune explication qui suffirait à elle seule pour expliquer entièrement l'étiologie. L'endométriose semble être une maladie causée par une combinaison de facteurs. Il apparaît aussi qu'une composante immune soit à prendre en compte puisqu'une déficience immunitaire a été observée chez les patientes atteintes, les empêchant de détruire les cellules ectopiques. On observe une inflammation importante avec des médiateurs tels que des cytokines et interleukines mais les macrophages présents présentent une activité phagocytaire diminuée (62). Cela pourrait expliquer la proportion plus importante de pathologies auto – immunes que dans la population générale.

Des modifications génétiques ont également été observées chez les patientes endométriosiques au niveau de gènes clés codant pour l'enzyme aromatase, les MMPs, etc. Certains gènes sont impliqués dans l'inflammation, le remodelage tissulaire ou la régulation hormonale (42). Les facteurs liés à l'ADN sont complexes et laissent penser qu'une prédisposition génétique serait possible, ce qui expliquerait que l'hérédité puisse être un facteur de risque. L'épigénétique pourrait avoir toute sa place dans ces hypothèses.

Tous ces paramètres mériteraient d'être détaillés, les études pointent de multiples modifications au niveau de récepteurs cellulaires, séquences génétiques, médiateurs de

l'inflammation, messagers cellulaires, etc. On peut déjà se rendre compte que les facteurs influençant sont aussi nombreux que complexes. Ce constat ouvre des possibilités de recherche de marqueurs biologiques qui favoriseraient un diagnostic plus rapide ou encore le développement de nouvelles thérapies plus ciblées.

2.1.3 Classifications

- **Classification ASRM (*American Society for Reproductive Medicine*)**

Anciennement nommée classification AFS, le nom de cette classification a évolué en même temps que le nom de la société américaine de fertilité l'ayant établie. Créée en 1979 par l'*American Fertility Society* (maintenant appelée *American Society of Reproductive Medicine*) et corrigée en 1985, cette classification est la plus utilisée actuellement (63). Elle fonctionne par un système de score établi en fonction des lésions et adhérences présents sur les différents organes ainsi que de la présence au niveau du cul de sac de Douglas. Le score obtenu permet d'obtenir quatre stades d'endométriose : léger (ou minime), modéré, moyen, sévère (*Annexe 5*).

Un récent rapport de la HAS remet en cause cette classification ASRM usuellement utilisée de l'endométriose (37). En effet, cette classification par stade suggère implicitement une progression de maladie. Or ce risque d'évolution n'est validé par aucune donnée scientifique.

- **Classification FOATI**

Il s'agit d'une classification francophone proposée par le Groupe d'Etude de l'Endométriose. Bien que moins utilisée que la classification ASRM, celle-ci a l'avantage de prendre en compte le facteur inflammatoire, contrairement à la précédente (53). FOATI est l'acronyme des différentes caractéristiques prises en compte : foyer, ovaires, adhérences, trompes et inflammation (*Annexe 6*).

2.2 Prise en charge

La prise en charge de l'endométriose doit être globale tant sur le plan physique que psychologique. Cela implique une pluridisciplinarité et donc une bonne communication entre les différents professionnels de santé et interlocuteurs de la patiente.

2.2.1 Diagnostic

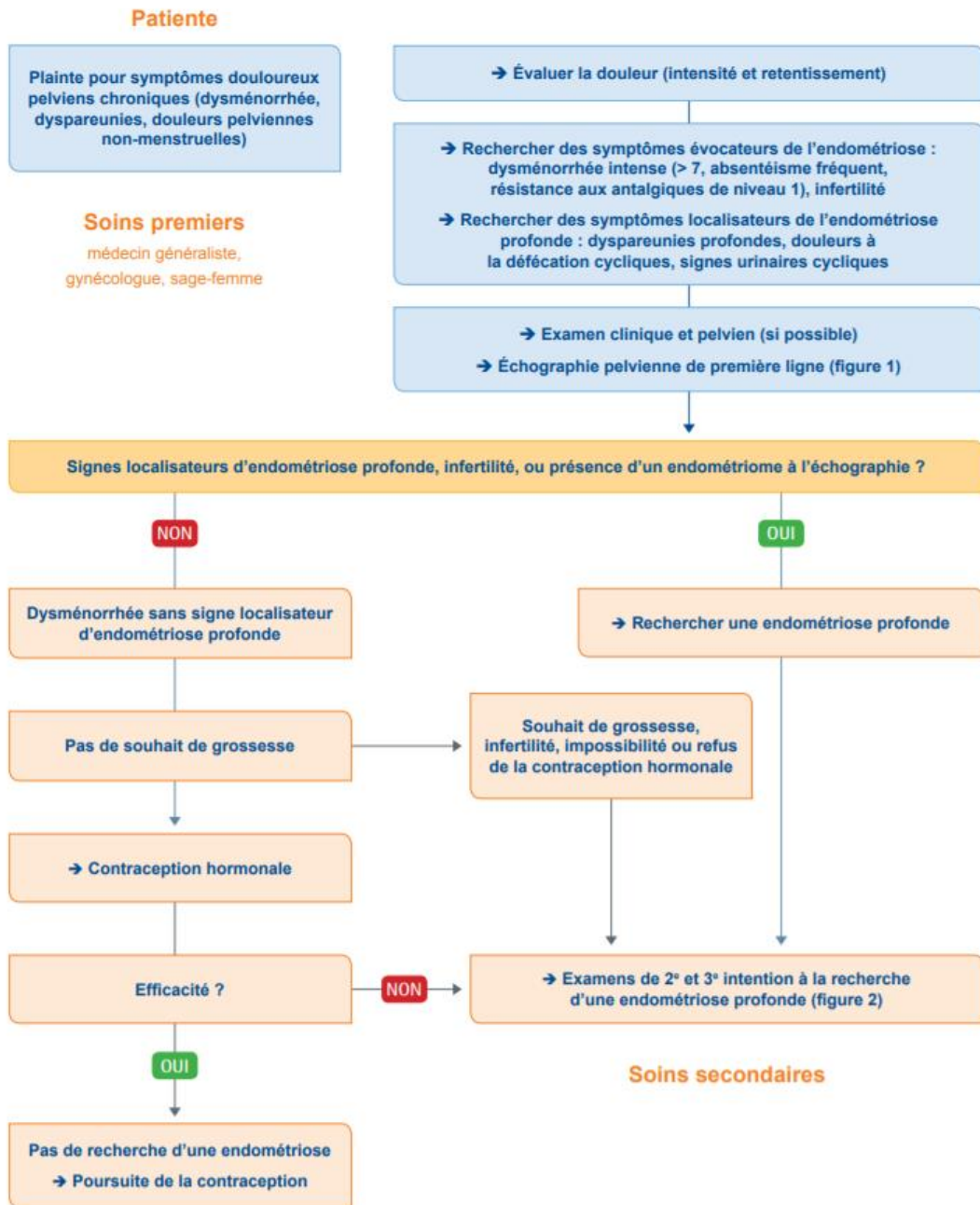


Figure 17 - Stratégie diagnostique recommandée par la HAS devant les symptômes pelviens chroniques (64)

La HAS a émis en décembre 2017 de nouvelles recommandations afin d'améliorer le diagnostic d'endométriose (43). Selon l'accord d'experts, une prise en charge sera indiquée seulement quand les symptômes provoquent un retentissement fonctionnel ou lorsque le fonctionnement d'un organe est altéré.

Le dépistage systématique chez les femmes présentant des facteurs de risques n'est donc pas recommandé puisque, comme nous l'avons vu, des lésions d'endométriose peuvent être retrouvées sans entraîner de symptômes douloureux. De plus, il n'existe pas de dosage biologique diagnostique ou de moyen diagnostique efficace pouvant être utile

dans le dépistage. Plusieurs marqueurs sont actuellement en recherche, le CA125 est le plus étudié mais ne présente pas d'intérêt pronostic à cause d'une faible sensibilité et un résultat négatif pourrait retarder le diagnostic (31). Enfin, les études montrent pour le moment que l'endométriose serait une maladie peu évolutive. La HAS ne recommande donc pas de dépistage (65).

On retrouve deux **examens de première intention** devant une patiente algique se plaignant de symptômes douloureux pelviens chroniques (dysménorrhées intenses, dyspareunies profondes, douleurs à la défécation, signes fonctionnels urinaires, infertilité) :

- Un examen clinique gynécologique incluant le cul – de – sac vaginal postérieur, les signes évocateurs d'endométriose comprenant entre autres la présence de lésions bleutées, de nodules, de douleurs à la palpation des ligaments utérosacrés ou encore une position rétroversée de l'utérus
- Une échographie endovaginale ou pelvienne pouvant mettre en évidence la présence de kystes

Si des signes sont évocateurs d'une endométriose profonde, d'infertilité ou d'endométriome, il convient d'effectuer des **examens de deuxième intention** que sont :

- Une échographie endovaginale ou pelvienne de deuxième intention
- Une IRM pelvienne

Les deux examens apportent des indications complémentaires et doivent être réalisés par des opérateurs expérimentés dans le domaine de l'endométriose, les lésions n'étant pas évidentes à déceler.

Si ces examens confirment la présence de lésions caractéristiques et donc le diagnostic d'endométriose, une prise en charge adaptée pourra être proposée. Dans le cas contraire, il existe des **examens de troisième intention** :

- Une coelioscopie diagnostique, qui permet de voir les lésions d'endométriose externe, elle n'est indiquée que lorsque les examens précédents ne permettent pas un diagnostic certain

- Une exploration abdomino – pelvienne complète avec entre autres la possibilité d'écho – endoscopie rectale ou de colo scanner pour évaluer l'atteinte digestive et rectale

Un accord d'experts précise que si l'exploration abdomino – pelvienne a été bien menée et que la coelioscopie ne fait pas ressortir la présence de lésions, le diagnostic d'endométriose peut être éliminé.

Il convient de compléter ces examens cliniques par l'évaluation de la douleur grâce à une échelle de la douleur ainsi que l'évaluation de la qualité de vie avec des questionnaires tels que l'*Endometriosis Health Profile – 30* (EHP – 30) ou le SF – 36, décrits par la suite.

Si l'endométriose est effectivement retrouvée, il est important que cette annonce soit faite avec le plus de tact et de douceur possible même si le diagnostic peut être vécu comme un soulagement lorsque les symptômes sont présents depuis longtemps. Cela permet de mettre un mot sur les maux. C'est en effet une maladie qui impacte la féminité dans son ensemble, la fertilité, les relations de couple, la qualité de vie, le retentissement est donc conséquent pour les femmes atteintes et les questions sont nombreuses. Elles devraient pouvoir obtenir des informations sur les différents choix thérapeutiques, leurs bénéfices et risques, le risque de récurrence, la fertilité, le déroulement de la chirurgie avec les bénéfices, les complications possibles et les suites d'opération. C'est pourquoi il est primordial que la prise en charge soit multidisciplinaire et prenne en compte les patientes dans leur globalité.

2.2.2 Prise en charge médicamenteuse

La prise en charge médicamenteuse intervient seulement si un impact sur la qualité de vie est retrouvé et consiste à réguler la sécrétion des œstrogènes (66). La prise en charge symptomatique des douleurs est la même que celle évoquée précédemment pour les dysménorrhées avec l'utilisation des AINS notamment (67).

2.2.2.1. Traitement de première intention

○ Contraceptifs oestroprogestatifs (COC)

Le mécanisme d'action est le même que pour les dysménorrhées : l'endomètre s'atrophie et les douleurs s'atténuent. Le COC pourra être administré en continu sans l'interruption habituelle des sept jours afin de stopper les règles et limiter l'impact de l'endométriose.

Comme pour les dysménorrhées, les COC favorisés sont les monophasiques de seconde génération (association d'éthinylestradiol à moins de 50µg et de lévonorgestrel), qui comprennent plusieurs spécialités : MINIDRIL®, OPTIDRIL® et génériques, etc. Les contre – indications, précautions d'emploi et conseils d'utilisation sont détaillés plus haut.

○ Système Intra – Utérin (SIU) progestatif

Le mécanisme d'action rejoint celui des progestatifs par voie orale : on observe un épaissement de la glaire cervicale et un effet local qui prévient la prolifération de l'endomètre. Une activité anti – gonadotrope peut être retrouvée chez certaines femmes. Le SIU à 52mg de lévonorgestrel (MIRENA®) a prouvé une diminution des douleurs chez les patientes atteintes d'endométriose. Il n'y a pas de données récentes pour celui dosé à 13,5mg (JAYDESS®). Le SIU est inséré dans la cavité utérine par un professionnel de santé qualifié et reste efficace pendant cinq ans. Le tableau suivant résume les contre – indications, précautions d'emploi et effets indésirables.

SIU	
Contre - indications	Grossesse, maladie inflammatoire pelvienne, infection génitale, anomalies déformant la cavité utérine, tumeur sensible aux progestatifs, affection hépatique aigüe, dysplasie cervicale ou hémorragie génitale anormale
Précautions d'emploi	Migraine, hypertension artérielle, antécédent d'AVC ou infarctus du myocarde, GEU
Effets indésirables	Changement du cycle menstruel : saignements irréguliers, prolongés, aménorrhée, oligoménorrhée ; humeur dépressive, céphalées, douleurs abdominales, nausées, acné, douleurs dorsales, prise de poids

Tableau 4 - Contre - indications, précautions d'emploi et effets indésirables de MIRENA® (68)

Les effets indésirables principaux concernent la modification du cycle menstruel. Des saignements prolongés ou irréguliers sont fréquents pendant les premières semaines tandis qu'une oligoménorrhée ou une aménorrhée peuvent apparaître au cours des mois suivants. Les autres effets sont les mêmes que pour les autres progestatifs. On retrouve également les risques propres au SIU, qui comprennent les infections

pelviennes, l'expulsion du dispositif ou encore les perforations de l'utérus. La patiente doit donc rester vigilante et consulter en cas de douleurs importantes persistantes ou de signes infectieux.

2.2.2.2. Traitement de deuxième intention

○ Progestatifs

C'est la prise de désogestrel (CERAZETTE®, etc.) qui est conseillée dans les dernières recommandations de la HAS datant de décembre 2017 (43). Ce traitement présente les mêmes spécificités que les progestatifs développés dans la première partie. Il est à prendre chaque jour, à la même heure, pendant vingt – huit jours consécutifs. La plaquette suivante est à commencer dès le lendemain, sans sauter de prise. En cas d'oubli, le comprimé peut être pris dans les douze heures suivantes sans que cela ne modifie l'efficacité contraceptive.

D'autres progestatifs ont une AMM dans l'endométriose mais ne sont plus cités dans les dernières recommandations de la HAS car aucune donnée récente n'a été publiée. Il s'agit de :

- **L'acétate de chlormadinone** (LUTERAN®) 5 ou 10mg : 10mg par jour en traitement continu
- **L'acétate de médroxyprogestérone** (DEPO – PRODASONE®) 250 mg/5 ml : 250 mg par mois (injection intra – musculaire)
- **La dydrogestérone** (DUPHASTON®) 10 mg : trois comprimés par jour, en traitement continu ou discontinu (du 5^{ème} au 25^{ème} jour du cycle)
- **La médrogestone** (COLPRONE®) 5 mg : un à trois comprimés par jour du 5^{ème} au 25^{ème} jour ou traitement continu

○ Implant à l'étonogestrel 68mg (NEXPLANON®)

L'implant est un contraceptif progestatif qui peut être laissé en place pendant trois ans au maximum. Il est inséré en sous – cutané sur la face interne du bras. Ses propriétés pharmacologiques sont sensiblement les mêmes que les autres progestatifs et il a montré une efficacité sur le contrôle des douleurs. Sa particularité est son mode de diffusion qui implique des effets indésirables possibles au niveau du site d'insertion, tels que des douleurs ou des réactions cutanées.

○ Agonistes de la GnRH en association à une *add – back* thérapie

Ce traitement entraîne un rétrocontrôle inhibant la sécrétion de FSH et de LH, ce qui diminue le taux d'œstrogènes sécrétés et place les patientes en ménopause artificielle. Le traitement peut provoquer une exacerbation transitoire de la sécrétion d'œstrogènes et donc des symptômes au cours du premier mois, le temps du blocage de l'axe hypothalamo – hypophysaire.

Les agonistes ayant l'AMM pour l'endométriose sont :

Traitement	Utilisation et posologie	Contre – indications et précautions
Triptoréline DECAPEPTYL® 3mg et 11,25mg GONAPEPTYL® 3,75mg	3 et 3,75mg : 1 injection tous les 28 jours – min 4 mois et max 6 mois 11,25mg : 1 injection tous les 3 mois – min 3 mois et max 6 mois	CI : Hypersensibilité Grossesse et allaitement Précautions : Patientes à risque d'ostéoporose, de dépression
Leuproréline ENANTONE® 3,75mg et 11,25mg	3,75mg : 1 injection toutes les 4 semaines – max 6 mois 11,25mg : 1 injection tous les 3 mois – max 6 mois Possible pendant un an avec <i>add back</i> thérapie à partir du 3 ^e mois	
Nafaréline SYNAREL® 0,2mg/0,1mL	0,4mg par jour : 1 pulvérisation dans une narine le matin (0,2mg) et 1 dans l'autre narine le soir (0,2mg) → respecter dose biquotidienne Peut être porté à 0,8mg par jour si insuffisant : 1 pulvérisation dans chaque narine (0,4mg) matin et soir Maximum 6 mois	

Tableau 5 - Agonistes de la GnRH (69–72)

Toutes les spécialités sont à débiter dans les cinq premiers jours du cycle. Les spécialités DECAPEPTYL®, GONAPEPTYL® et ENANTONE® se présentent sous la forme d'une injection sous – cutanée ou intra – musculaire, ce qui nécessite une information claire et précise pour les patientes souhaitant se l'administrer elles – mêmes.

Les effets indésirables possibles sont liés à l'état de ménopause artificielle : bouffées de chaleur, diminution de la libido, prise de poids, sécheresse vulvovaginale, maux de tête, troubles du sommeil, dépression, asthénie, diminution de la densité minérale osseuse. Ce dernier effet est préoccupant puisqu'il expose à un risque d'ostéoporose et de fractures. Le traitement est ainsi généralement accompagné d'une *add – back* thérapie comportant un œstrogène, sous forme de gel pour application cutanée ou par voie orale, et un progestatif par voie orale pour limiter ces effets secondaires qui ont souvent un retentissement important sur la qualité de vie des patientes. L'association des deux a une efficacité supérieure à l'utilisation d'un progestatif seul. La durée du traitement par agonistes de la GnRH peut ainsi être prolongée à un an dans certains cas.

- **DiénoGEST** (VISANNE®) 2mg : 1 comprimé par jour (NR)

Le diénoGEST est un progestatif qui réduit la sécrétion d'œstradiol et donc son influence sur l'endomètre et les cellules endométriales disséminées. Il est administré en continu, à heure fixe, pour instaurer un climat hypo – oestrogénique et hyperprogestogénique favorable à la diminution des lésions d'endométriose (73). Ce traitement n'est pas un contraceptif, une méthode non hormonale est donc nécessaire si la patiente souhaite une contraception. Les contre – indications et précautions d'emploi sont similaires à ceux des progestatifs décrits dans la première partie.

Des nouveaux traitements apparaissent mais ne font pas partie des recommandations. Il s'agit notamment des antagonistes de la GnRH bloquant directement l'axe hypothalamo – hypophysaire avec l'élagolix qui a été commercialisé aux Etats – Unis en 2018 sous le nom d'ORILISSA® et qui a l'avantage de se prendre par voie orale. Il n'existe pas pour le moment en France.

On peut également retrouver des anti – aromatasés associés à un traitement entraînant un blocage ovarien (analogues de la GnRH, progestatifs ou œstroprogestatifs) mais cette association ne fait pas partie des recommandations. Les modulateurs sélectifs des récepteurs à la progestérone n'ont pas non plus montré de bénéfices suffisants.

Enfin, les inhibiteurs sélectifs comprenant les anti – TNF alpha (permettant une régulation de l'inflammation), les inhibiteurs des métalloprotéases matricielles (pouvant potentiellement limiter la prolifération de la maladie) et les inhibiteurs des facteurs de croissance de l'angiogenèse ne disposent pas d'assez d'études dans l'endométriose. Ils représentent des pistes pour arriver peut – être un jour à un traitement plus ciblé.

2.2.3 Prise en charge chirurgicale

2.2.3.1. Prise en charge de la pathologie

Le traitement chirurgical de l'endométriose intervient lorsque les traitements hormonaux ne suffisent pas ou lorsque les lésions sont trop importantes et invalidantes. Il existe plusieurs types de chirurgies en fonction du type d'endométriose et du type de lésion.

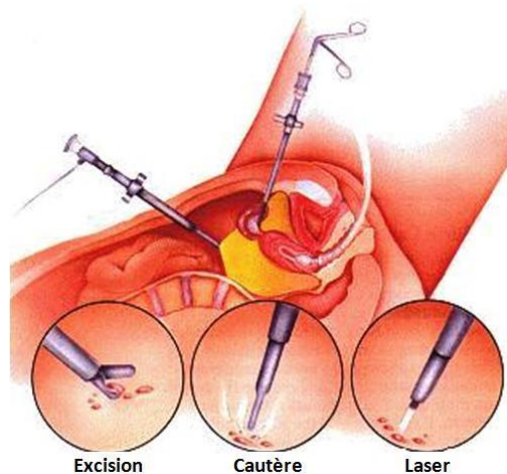


Figure 18 - Exemples de chirurgies d'endométriose (74)

Les recommandations récentes de la HAS sont de choisir la chirurgie à utiliser en fonction de : (75)

- L'efficacité et les effets indésirables des traitements
- L'intensité et la caractérisation de la douleur
- La sévérité et la localisation
- Des choix de la patiente et d'un éventuel désir de grossesse

Dès que cela est possible, la **coelioscopie** est utilisée. Cette technique permet de faire de petites incisions par lesquelles sont insérés la caméra et les outils chirurgicaux dans la cavité abdominale gonflée avec du gaz carbonique comme le représente la figure 20. La coelioscopie a montré une diminution du risque infectieux, des complications pariétales, du risque d'adhérences, de la durée d'hospitalisation et de la durée de convalescence.

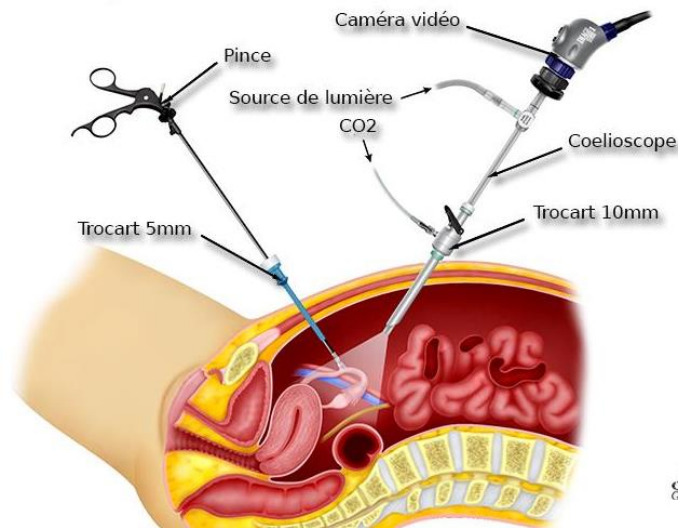


Figure 19 – Coelioscopie (76)

Dans le cas où l'endométriose est légère à modérée, l'ablation chirurgicale des lésions et la destruction présentent des résultats similaires en terme de diminution des douleurs.

Pour les autres types d'endométriose, de nombreuses techniques existent suivant le type de lésion, la présence de kyste ou d'endométriome, la localisation de ceux – ci. Dans tous les cas, la HAS recommande de conserver au maximum les nerfs végétatifs pelviens en cas d'atteinte profonde et d'utiliser des techniques favorisant la préservation de la stérilité pour limiter les complications. La présence d'**équipes pluridisciplinaires** incluant des chirurgiens de différentes spécialités comme au CHU de Grenoble est un réel avantage au bon déroulement de l'opération. Suivant le type de chirurgie, une surveillance post – opératoire par imagerie peut être mise en place.

S'il est avéré que la chirurgie soulage les douleurs, elle implique aussi un risque de complications et de récurrence. Ainsi, les complications sévères liées à la coelioscopie sont estimées entre 0,1 % et 1 % (77). Elles concernent surtout les plaies qui en découlent, qu'elles soient vésicales, urétrales, intestinales ou vasculaires. La période de convalescence est également souvent inconfortable pour les patientes, certaines patientes présentent une rétention urinaire nécessitant un sondage durant le temps de résorption, d'autres ayant une atteinte digestive doivent subir une colostomie provisoire par exemple. La gestion des plaies et cicatrices, le retour à la maison, les possibles complications et le déroulement global de l'opération doivent être abordés avec les patientes avant la chirurgie pour rentrer en compte dans la prise de décision.

2.2.3.2. Prise en charge de l'infertilité

L'endométriose n'engendre pas systématiquement d'infertilité. Comme pour les symptômes associés, les lésions peuvent être présentes et parfois de manière profonde sans conséquence particulière. Cependant, la découverte d'un problème de fertilité peut coïncider avec la découverte d'une endométriose : le retard diagnostique étant conséquent, c'est régulièrement lorsque les femmes ont un désir de grossesse que la maladie est découverte. C'est une annonce impliquant une atteinte importante à la féminité, souvent beaucoup de remises en question et parfois des sentiments d'échec, de culpabilité vis – à – vis de leur partenaire, d'injustice et d'impuissance. Les patientes ressentent souvent un manque de tact du corps médical et la nouvelle d'une infertilité potentielle en même temps que la découverte d'une endométriose peut représenter un traumatisme (37). Les femmes sont de plus souvent incitées à avoir un enfant rapidement pour augmenter les chances de grossesse, ce qui peut se révéler complètement imprévu lorsque l'on ne connaît pas la maladie.

La prise en charge de cette hypofertilité doit se faire par une équipe pluridisciplinaire composée de radiologues spécialisés en imagerie de la femme, gynécologues, chirurgiens gynécologues, urologues et digestifs, praticiens spécialisés en aide médicale à la procréation, praticiens de la douleur et psychologues (78).

- **Traitement médicamenteux** : il n'en existe pas qui améliore la fertilité. Les anti – gonadotropes seulement peuvent être retrouvés en post – opératoire pour augmenter les chances de grossesse lorsqu'une fécondation in vitro (FIV), expliquée sur la figure 21, est envisagée.
- **Traitement chirurgical** : c'est l'option de première intention selon les recommandations du CNGOF, il favorise les grossesses naturelles et améliore la fertilité pour toutes les formes d'endométriose (79) (80). Selon la HAS, la chirurgie n'est cependant pas toujours recommandée dans le seul but d'augmenter les chances de grossesses avant une FIV, en raison des complications possibles.

Les techniques proposées dépendent donc du stade de l'endométriose mais aussi des envies du couple et de la patiente. Une stimulation ovarienne avec ou sans insémination intra – utérine pourra être proposée pour les stades légers par exemple tandis qu'une FIV pourra être nécessaire pour des atteintes plus sévères.

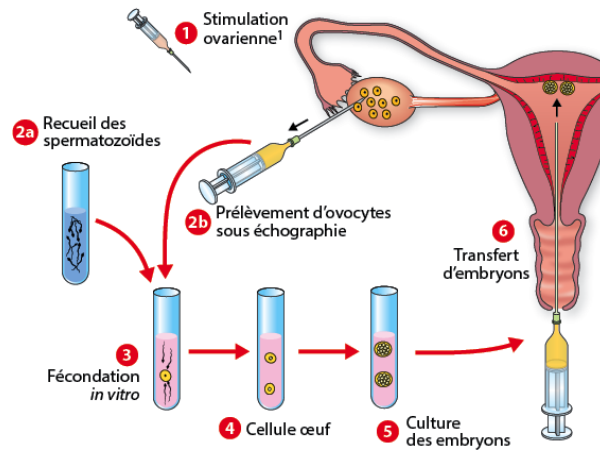


Figure 20 - Étapes d'une FIV (81)

La **préservation de la fertilité** représente une autre alternative qui mérite d'être discutée pour certaines patientes. Cette technique consiste à prélever des ovocytes matures après stimulation ovarienne pour les congeler et les conserver jusqu'au jour où la patiente aura un désir de grossesse. C'est une question qui se pose notamment pour les patientes jeunes atteintes d'endométriose en raison du risque d'infertilité et de récurrences (82).

2.2.4 Thérapies alternatives

Toutes les recommandations retrouvées dans la littérature évoquent la prise en charge de l'endométriose comme multifactorielle et pluridisciplinaire. Ainsi, les thérapies alternatives sont recommandées en complément de la médecine allopathique. Il est complexe de trouver des études et des données fiables sur ces thérapies. Toutes sont controversées par le possible effet placebo. Toutefois, même s'il existe, l'effet placebo reste un effet bénéfique et il n'est pas à exclure s'il apporte du soulagement et améliore la qualité de vie des patientes. Les associations de patientes sont de bons conseils pour trouver des spécialistes dans ces différents domaines et éviter le charlatanisme.

2.2.4.1. Phytothérapie – aromathérapie – homéopathie

Les plantes, huiles essentielles et souches homéopathiques utilisées dans le cadre de l'endométriose sont les mêmes que celles évoquées pour les dysménorrhées. Le pharmacien doit dans ce cadre redoubler d'attention vis – à – vis des différents traitements en cours afin d'éviter toute interaction médicamenteuse. De même, suivant l'état de la patiente, il est important de prendre en compte les contre – indications

physiopathologiques. Concernant l'homéopathie, il est possible d'associer certaines souches plus spécifiques aux souches déjà utilisées pour les dysménorrhées (*Annexe 7*).

2.2.4.2. Ostéopathie

La réglementation française définit l'ostéopathie de la façon suivante : « l'ostéopathe, dans une approche systémique, après diagnostic ostéopathique, effectue des mobilisations et des manipulations pour la prise en charge des dysfonctions ostéopathiques du corps humain. Ces manipulations et mobilisations ont pour but de prévenir ou de remédier aux dysfonctions en vue de maintenir ou d'améliorer l'état de santé des personnes, à l'exclusion des pathologies organiques qui nécessitent une intervention thérapeutique, médicale, chirurgicale, médicamenteuse ou par agent physique. » (83). L'OMS complète cette définition avec la notion de prise en charge globale de la personne : « l'ostéopathie repose sur l'utilisation du contact manuel pour le diagnostic et le traitement. Elle prend en compte les relations entre le corps, l'esprit, la raison, la santé et la maladie. Elle place l'accent sur l'intégrité structurelle et fonctionnelle du corps et la tendance intrinsèque de l'organisme à s'auto – guérir. » (84).

Ainsi, malgré le manque d'études prouvant son efficacité dans la prise en charge de l'endométriose, on comprend bien que cette pratique est utilisée comme support et accompagnement de la prise en charge médicale. En effet, au vu des différents symptômes physiques et psychologiques inhérents à l'endométriose, une approche globale de la personne semble être cohérente avec la définition de la santé établie par l'OMS. Les manipulations permettent entre autres de redonner de la mobilité aux organes internes, souvent touchés par des adhérences liées à la maladie, de soulager des tensions ligamentaires ou encore de favoriser la relaxation des muscles.

2.2.4.3. Cures thermales

Les cures thermales ne sont pas évoquées dans les recommandations de la HAS, pour la simple et bonne raison qu'il n'y a pas eu d'étude cherchant à prouver leur efficacité dans l'endométriose. Elles sont cependant citées dans les recommandations de la polyarthrite rhumatoïde par exemple, une maladie auto – immune entraînant des douleurs importantes, comme semblant « apporter un bénéfice antalgique et fonctionnel » aux patients atteints (85). On ne peut pas déterminer si l'efficacité vient

de l'eau thermale riche en minéraux et oligo – éléments, aux soins pratiqués ou à l'environnement de détente mais il est certain que cette solution douce peut aider à soulager certaines femmes ressentant toujours des douleurs malgré une prise en charge adaptée.

Plusieurs établissements en France proposent des cures adaptées à la sphère gynécologique et à l'endométriose plus spécifiquement. Les soins se composent de bains et douches avec irrigation vaginale, cataplasmes, séances de kinésithérapie, ils seront prescrits par le médecin présent sur place en fonction des besoins de chaque patiente. Elles peuvent être prises en charge par l'Assurance Maladie suivant les ressources de la personne et si les conditions sont remplies : prescription du médecin, établissement thermal agréé, une seule cure par année, durée fixée à dix – huit jours de traitements, etc. (86).

Un établissement thermal en France propose également des séances d'ostéopathie aquatique, technique rassemblant les avantages de l'ostéopathie décrits précédemment et ceux apportés par l'environnement aquatique et thermal.

2.2.4.4. Yoga / Méditation

Dans ses nouvelles recommandations, la HAS évoque une seule étude concernant la pratique du yoga dans la prise en charge de l'endométriose, publiée en 2017 et conduite au Brésil sur quarante femmes (87). La pratique du yoga de façon régulière aurait un impact positif sur la qualité de vie des patientes atteintes d'endométriose. Cela peut s'expliquer par le fait que cette discipline cherche à trouver une harmonie entre le corps et l'esprit par la posture physique, la maîtrise de la respiration, la concentration et la méditation. Autant de paramètres pouvant aider à soulager le stress, apprendre à s'écouter et trouver un équilibre émotionnel. Toutes ces notions sont basées sur le ressenti avec peu de preuves scientifiques mais peuvent s'avérer d'une grande aide dans le cas de l'endométriose où les douleurs ont un impact très important sur la qualité de vie en général.

2.2.4.5. Acupuncture

Peu d'études ont été menées concernant l'impact de l'acupuncture dans la prise en charge de l'endométriose. Cependant, les rares études menées sur de petites cohortes de patientes semblent montrer une amélioration des douleurs liées à la pratique de

l'acupuncture (88). L'acupuncture possède l'avantage de ne pas avoir de contre – indications ou d'interactions avec les différents traitements liés à l'endométriose. Ainsi, cela peut représenter un bon complément aux autres thérapies entreprises.

2.2.4.6. Alimentation « anti – endométriose »

L'alimentation comme vecteur d'amélioration de la qualité de vie est aussi une piste explorée actuellement (89). Ce mode de nutrition s'appuie sur plusieurs axes : l'origine inflammatoire des douleurs, l'hypothèse de l'influence des perturbateurs endocriniens comme facteurs aggravants et l'influence de l'alimentation sur les œstrogènes.

○ **Alimentation anti – inflammatoire**

L'endométriose présente une composante inflammatoire, qu'il peut être possible de limiter en adoptant une alimentation adaptée. L'objectif n'est pas de se restreindre mais de bien choisir ses aliments en fonction de leurs propriétés pour éviter ceux favorisant le processus inflammatoire :

- Limiter les aliments riches en oméga – 6 (huile de pépins de raisin, graisses animales, etc.) qui sont des précurseurs de prostaglandine pro – inflammatoire, préférer les aliments riches en oméga – 3 (poissons gras, œufs de filière oméga – 3, huile de colza, noix, etc.) sources de DHA et d'EPA qui sont des molécules anti – inflammatoires
- Consommer des antioxydants afin de limiter la formation de radicaux libres favorisant l'inflammation (fruits et légumes colorés, légumineuses, épices, etc.)
- Limiter l'apport en sucre et en féculents à index glycémique élevé qui engendrent une hyperglycémie et une sécrétion d'insuline augmentant l'inflammation

○ **Détecter les perturbateurs endocriniens**

Les perturbateurs endocriniens sont nombreux et présents dans quasiment tout notre environnement. A défaut de pouvoir les éradiquer, savoir les identifier est un premier pas pour en limiter la consommation. Dans l'endométriose, ce sont ceux mimant l'action des œstrogènes qui sont à éviter.

On retrouve parmi les plus courants :

- Les PCB et les dioxines s'accumulent principalement dans les graisses animales (produits laitiers, viande et charcuterie, poissons au sommet de la chaîne alimentaire)
- Les bisphénols et les phtalates présents dans les boîtes, films plastiques et canettes ou conserves métalliques
- Les pesticides, préférer les fruits et légumes non – traités

o **Aliments et œstrogènes**

L'objectif de cette partie de l'alimentation est de limiter l'apport exogène en œstrogènes et de faciliter leur élimination.

- Consommer des crucifères et fibres qui facilitent le cycle entéro – hépatique et l'élimination des œstrogènes
- Limiter la consommation d'alcool qui augmente le taux d'œstrogènes circulants
- Eviter la surconsommation de phyto – œstrogènes, composés à la structure proche de l'œstradiol tels que le soja, sans toutefois s'interdire d'en manger : ils pourraient remplacer les œstrogènes avec une action moindre et ainsi diminuer le climat œstrogénique mais leur influence est peu connue et l'inverse pourrait être également possible

Les études sur l'influence de l'alimentation sur l'endométriose paraissent prometteuses mais sont encore trop peu nombreuses. Adapter son alimentation peut paraître fastidieux et compliqué pour une patiente peu sensibilisée à la nutrition, l'avis d'un nutritionniste spécialiste est alors pertinent pour s'assurer que les apports quotidiens en protéines, lipides et glucides sont adéquats.

Au comptoir, il est possible de conseiller quelques règles de base bénéfiques pour la population en général : consommer beaucoup de fruits et légumes, les préférer non traités, favoriser les oméga – 3, éviter les charcuteries, limiter la viande rouge, limiter les produits trop sucrés. Il est également important de rappeler de procéder étape par

étape, d'écouter son corps et l'évolution des douleurs pour savoir ce qui soulage ou ce qui ne fait aucune différence. L'éviction du gluten et des produits laitiers par exemple soulagera certaines patientes mais n'aura aucune influence sur d'autres, il paraît alors inutile de s'imposer un régime strict s'il n'apporte pas de bénéfice. L'alimentation doit rester un plaisir et non devenir une contrainte.

2.2.4.7. Prise en charge psychologique

Chez les femmes atteintes d'endométriose, la douleur est omniprésente et peut-être assimilée à une douleur chronique. Le seuil de la douleur est différent pour chaque personne mais avoir mal peut altérer la façon de vivre, entraîner un repli sur soi, de l'anxiété et peut aller jusqu'à la dépression. De plus, pour les douleurs chroniques, les facteurs sociaux, environnementaux, familiaux et professionnels ont un rôle important en plus des mécanismes internes de chronicisation de la douleur. Le cercle vicieux entre douleur et dépression accentue chacun de ces aspects et la prise en charge uniquement médicamenteuse ne suffit pas à prendre en charge la patiente dans sa globalité (90).

Lorsqu'aucune raison médicale n'est retrouvée comme étant à l'origine des douleurs, celle – ci est parfois classée de manière rapide de « psychologique » par les professionnels de santé ainsi que par l'entourage de la personne. Il y a en effet un aspect culturel dans la douleur, notamment celles liées à la sphère féminine. Il paraît « normal » que les femmes souffrent lors de l'accouchement et des règles. Dans le sens de cette idée, avouer avoir mal et accepter d'avoir recours à de l'aide médicamenteuse ou psychologique peut être perçu comme une marque de faiblesse. Or que cela soit le cas ou non, une douleur même « psychologique » reste une douleur et engendre une souffrance pour la personne qui la ressent. Elle nécessite donc une prise en charge adéquate. L'impact qu'elle peut avoir sur la vie de la personne ne doit pas être minimisé.

La définition de la douleur par *l'International Association for the Study of Pain (IASP)* reprend bien ce caractère multifactoriel et personnel de la douleur, qui est « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle, ou décrite en termes d'une telle lésion » (91). L'orientation vers un psychologue ou psychiatre semble donc être une étape évidente dans la prise en charge globale de la patiente. Reste à identifier le bon moment, celui où la patiente est ouverte au changement et se sent prête à se tourner vers cette démarche (92).

2.2.5 Prise en charge à l'officine

Si le pharmacien d'officine n'a pas les compétences pour prendre en charge directement la pathologie, il a tout de même entièrement sa place dans le parcours de soin de la patiente. En effet, il est à même de suivre la patiente dans sa prise de médicaments et d'assurer la bonne observance nécessaire à l'efficacité des traitements. Son rôle est également d'écouter et orienter la patiente tout au long de l'évolution de sa pathologie tout en restant dans l'empathie et la bienveillance. La HAS met en avant différentes étapes de la maladie par lesquelles pourront passer les patientes, avec l'avant – diagnostic où elles cherchent à être écoutées, l'annonce du diagnostic, le choix du traitement, l'avant et après chirurgie, la récurrence, la maladie chronique et le désir de grossesse. La posture à adopter varie ainsi en fonction de l'étape où en est la patiente.

Patiente se plaignant de douleurs	<ul style="list-style-type: none">• Conseils associés aux antidouleurs• Orientation vers le médecin traitant / gynécologue
Patiente récemment diagnostiquée	<ul style="list-style-type: none">• Conseils et informations sur les traitements• S'assurer du suivi par un spécialiste• Orienter vers des associations de patientes
Patiente diagnostiquée depuis longtemps	<ul style="list-style-type: none">• Réévaluer les douleurs• Réévaluer l'observance• S'assurer du suivi psychologique
Patiente suivie mais algique	<ul style="list-style-type: none">• S'assurer du suivi et de l'observance• Discuter de certaines thérapies alternatives• Orienter vers des associations de patientes
Patiente démotivée	<ul style="list-style-type: none">• Ecouter les craintes• Discuter de la prise en charge psychologique• Discuter de certaines thérapies alternatives• Orienter vers des associations de patientes
Patiente se faisant opérer	<ul style="list-style-type: none">• Conseils et information à propos des traitements pré-opératoires• Rassurer

Figure 21 - Prise en charge des patientes à l'officine

2.3 État des lieux

2.3.1 Conséquences socio-économiques

La douleur éprouvée par les femmes atteintes d'endométriose a un fort impact sur leur qualité de vie mais aussi sur leur productivité, ce qui engendre des conséquences économiques. Une étude menée dans plusieurs pays a montré que l'absentéisme lié à l'endométriose menait à une perte de productivité par an et par femme estimé à environ 23 000 \$ en Italie et 208 \$ au Nigeria (93). Ceci est à rapporter au coût de la vie dans ces pays et la France se rapproche plus de l'Italie en termes de style de vie.

Les coûts engendrés par l'endométriose sont à la fois directs et indirects avec des coûts liés aux soins médicaux et d'autres engendrés par la perte de productivité dans le milieu professionnel. Une étude menée dans une dizaine de pays sur 909 femmes estime un coût total par personne de 9579 € par an avec environ un tiers des coûts liés aux soins comprenant les chirurgies, hospitalisations, médicaments, et deux tiers liés à la perte de productivité (94).

Dans son récent rapport, la HAS met en avant l'ambivalence d'un dépistage plus systématique qui serait très onéreux pour la collectivité par rapport au coup de perte de productivité des femmes atteintes qui est d'environ 6300 € par femme par an. Un questionnaire de dépistage précoce serait la manière de faire la moins coûteuse mais aucun n'est validé pour le moment par la communauté scientifique. À tous ces coûts liés à l'endométriose s'ajoutent les coûts engendrés par les thérapies alternatives utilisées ainsi que les coûts engendrés par la PMA lorsqu'une infertilité est évoquée.

2.3.2 Associations / Projets

2.3.2.1. Actions individuelles

Si le sujet était encore tabou il y a peu, de plus en plus de personnalités commencent à évoquer ouvertement leur maladie afin de promouvoir la connaissance et la reconnaissance de l'endométriose en tant que pathologie chronique. On retrouve aussi de nombreuses pages de patientes sur les réseaux sociaux, ce qui témoigne d'un besoin important d'échange et de partage d'expérience pour les patientes qui se sentent souvent perdues.

2.3.2.2. Associations de patientes

Des associations de patientes participent activement à donner de la visibilité à l'endométriose. Les principales actuellement en France sont listées ci – dessous.



Figure 22 - Logo EndoFrance (95)

○ **EndoFrance (95)** : créée en 2001, l'association comporte actuellement cinquante-cinq bénévoles. Elle a pour but de soutenir les patientes et de diffuser au grand public des informations fiables et validées par un comité scientifique pour « faire sortir la maladie de l'ombre ». Elle propose dans toute la France des tables rondes, conférences et rencontres amicales orientées autour de thèmes variés faisant intervenir divers professionnels de santé. Cela représente une véritable aide pour les patientes qui ne savent pas vers qui se tourner.



Figure 23 - Logo ENDOmind (96)

○ **ENDOmIND (96)** : créée en 2014, cette association a pour objectif de soutenir les initiatives cherchant à rendre la maladie plus visible et à la faire reconnaître en tant qu'enjeu de société et de santé publique. Les actions concernent le grand public et les patientes au travers d'évènements caritatifs, de cours et ateliers adaptés, mais aussi les établissements de santé avec par exemple une proposition d'appui pour l'organisation d'évènements professionnels. ENDOmind possède une antenne en Martinique nommée Madin'ENDOGirls.

Figure 24 - Logo Ensemble contre l'endométriose (97)

○ **Ensemble contre l'endométriose (97)** : créée en 2011, cette association a pour but d'offrir un espace de parole aux femmes atteintes afin de les accompagner et de limiter l'isolement social qu'elles peuvent ressentir. Elle s'est rapprochée d'ENDOmIND en 2017 afin de combiner leurs approches complémentaires de lutte contre la maladie.



Figure 25 - Logo Mon endométriose ma souffrance (98)

○ **Mon Endométriose Ma Souffrance (98)** : créée en 2011, l'association a débuté autour d'un besoin des patientes et des couples d'échanger avec d'autres personnes touchées et a notamment ouvert un groupe de parole sur Facebook®. Depuis, elle organise divers évènements tels que des rencontres amicales et conférences visant à sensibiliser autour de l'endométriose.



Figure 26 - Logo Karukera endométriose (99)

○ **Karuk'endo (99)** : créée en 2014, elle a pour but de faire connaître la maladie par des campagnes de sensibilisation et d'accompagner les femmes atteintes au travers de groupes de paroles, en Guadeloupe. Elle est présente essentiellement sur Facebook®.

En plus de leur rôle de soutien et d'information auprès des patientes, les associations ont une véritable importance auprès des institutions de santé publique et des professionnels de santé. Ainsi, le comité scientifique d'EndoFrance faisait partie du groupe de travail établi par la HAS qui a mené aux nouvelles recommandations de prise en charge sorties en 2017 (100). L'association vient également d'obtenir l'agrément national des associations de malades et d'usagers du système de santé par le Ministère de la Santé qui reconnaît ainsi ses actions.

2.3.2.3. Projets médicaux et de recherche

Le diagnostic et la prise en charge de la pathologie nécessitant des professionnels formés, plusieurs hôpitaux en France sont des centres de référence en se spécialisant dans l'endométriose. Les associations de patientes ont dans ce sens participé à la création d'un label décerné par les ARS. Rouen est le premier centre labellisé et des projets similaires sont en cours dans plusieurs régions de France (101). D'autres initiatives ont été mises en place comme la création en 2015 de RESENDO, un réseau ville – hôpital à Paris spécialisé dans le parcours de soin des femmes atteintes d'endométriose (102).

Différents projets fleurissent aussi dans les milieux médicaux et de la recherche afin d'améliorer la prise en charge globale des patientes, en voici quelques exemples :

- **Projet d'éducation thérapeutique** labellisé par l'ARS au CHU de Montpellier nommé « Mieux vivre avec l'endométriose », avec le but d'améliorer la qualité de vie des patientes et leur autonomie au travers d'ateliers variés (103). L'équipe est composée d'une psychologue, de sage – femmes acupunctrices, spécialistes en PMA et en micro – nutrition, d'une infirmière, d'un kinésithérapeute et d'un gynécologue.
- **Projet de recherche** ENDOCAP au CHI de Poissy qui a essayé d'évaluer le degré de handicap des femmes atteintes d'endométriose (104), ENDOPRINT à Rennes qui vise à découvrir des marqueurs biologiques de l'endométriose.
- **Établissement de bases de données** telles qu'ENDO ALGO BASE au CHRU de Lille ou aux Hospices Civils de Lyon dans le but de mener des recherches cliniques.

L'endométriose est une maladie qui fait de plus en plus parler d'elle, ce qui est une marque d'espoir pour les patientes qui se sentent plus reconnues.

3ème partie : Partie expérimentale
Place du pharmacien d'officine dans la
prise en charge de l'endométriose

3 Partie expérimentale : Place du pharmacien d'officine dans la prise en charge de l'endométriose

3.1 Objectifs

Les objectifs de cette étude cas – témoin sont les suivants :

- Identifier si possible un ensemble de symptômes susceptibles d'évoquer une endométriose ainsi que l'impact de l'endométriose sur la vie des femmes
- Observer si le questionnaire mis en place pourrait servir d'outil, ou de base pour en créer un, afin de détecter et ainsi pouvoir orienter vers un spécialiste ou une association spécialisée les femmes susceptibles d'être atteintes

3.2 Matériels et méthodes

3.2.1 Population étudiée

La population cible de cette étude est composée de femmes de plus de dix – huit ans en âge de procréer n'ayant pas subi d'hystérectomie.

Cette population totale est divisée en deux sous – populations qui seront comparées. Une sous – population « endométriose diagnostiquée » nommée groupe E comprendra les femmes avec un diagnostic établi d'endométriose tandis que la sous – population « contrôle » nommée groupe NE comprendra toutes les autres femmes ayant accepté de répondre au questionnaire.

3.2.2 Mode de recueil des données

3.2.2.1. Questionnaire et durée de recueil

Nous avons réalisé un questionnaire rapide et simple à remplir afin de pouvoir obtenir le maximum de réponses, tenant sur un format A4 recto – verso (*Annexe 8*).

La période de recueil initialement prévue était de six mois, soit la durée du stage officinal de pratique professionnelle de sixième année de pharmacie. Au vu du grand nombre de réponses obtenues durant le premier mois de recueil, la durée a été réduite à deux mois et la clôture du questionnaire s'est effectuée fin janvier 2018.

3.2.2.2. Recueil en pharmacie

Le questionnaire a été réalisé tout d'abord sous format papier pour recueillir les réponses des femmes venant à l'officine. Trois pharmacies de la région Rhône – Alpes Auvergne ont participé : une à Grenoble, une à Moirans et une à Montmélian. Les populations visées sont donc de différents milieux.

L'étude est préalablement présentée et expliquée aux patientes à l'aide d'un flyer plastifié, ce qui permet également de vérifier si elles correspondent aux critères et d'obtenir un consentement oral pour leur participation (*Annexe 9*). Le recueil des questionnaires remplis s'effectue ensuite via une boîte fermée afin de préserver l'anonymat. Celles – ci ont été distribuées à chaque pharmacie accompagnée d'une pochette cartonnée contenant une fiche d'explication pour le déroulement à l'officine (*Annexe 10*), le flyer plastifié d'explication pour les patientes et une cinquantaine de questionnaires. Nos coordonnées figuraient sur la pochette afin de pouvoir nous contacter en cas de besoin.

Nous avons également proposé une fiche pour récolter les adresses e – mail des patientes ne souhaitant pas remplir le questionnaire à la pharmacie et préférant en recevoir une version informatique.

3.2.2.3. Recueil au CHU de Grenoble

D'autre part, nous avons contacté le service de gynécologie du CHU de Grenoble pour proposer ce questionnaire version papier aux patientes venant à l'Hôpital Couple – Enfant. En accord avec le Dr Thierry Michy, des questionnaires ont donc été mis à la disposition des femmes dans la salle d'attente accompagnés du flyer plastifié d'explication. Le recueil s'effectue également dans une boîte fermée afin de préserver l'anonymat.

3.2.2.4. Recueil informatique

Afin de pouvoir toucher des femmes atteintes d'endométriose, nous avons contacté l'association EndoFrance pour participer à l'étude et diffuser le questionnaire. Après accord de la responsable scientifique du bureau national, une version informatique du questionnaire, identique à la version papier, a été réalisée en utilisant Google Form® (*Annexe 11*). Nous leur avons envoyé une présentation de l'étude similaire à celle de la

version papier intégrée dans un mail contenant le lien redirigeant vers le questionnaire (Annexe 12).

La version informatique du questionnaire a aussi été relayée sur les réseaux sociaux, via Facebook®, Instagram® et Twitter®, notamment sur plusieurs groupes Facebook® d'entraide destinés aux femmes atteintes d'endométriose.

Les questionnaires papiers remplis étaient relevés régulièrement et compilés dans un tableur Microsoft® Excel. Les questionnaires informatiques étaient de même exportés dans une base de données Microsoft® Excel. Les données ont été traitées globalement à la fin de l'étude.

3.2.3 Contenu du questionnaire

Le questionnaire est composé de quatre parties contenant au total vingt – deux questions, de plus en plus spécifiques et construites de manière à pouvoir être toutes complétées. Ainsi, un item pour les femmes non concernées a été mis en place pour certaines questions. Les questions générales figurent au début pour que le plus grand nombre de femmes se sentent impliquées. La première partie est composée de **généralités sur la personne** :

- Âge, catégorie socio – professionnelle, poids et taille pour calculer un IMC
- Année d'apparition des premières règles
- Nombre de grossesses vécues et nombre mené à terme pour avoir un indice sur la fertilité
- Utilisation de la pilule ou d'un autre moyen de contraception hormonal pouvant masquer les symptômes de l'endométriose

La seconde partie prend en compte **le ressenti physique** durant la période de règles. Les principaux symptômes de l'endométriose y sont présents afin de pouvoir apprécier s'ils sont assez spécifiques pour être utilisés en dépistage. Les différentes douleurs possibles ainsi que leur fréquence et leur intensité y sont évoquées. L'impact sur la vie sexuelle est aussi pris en compte.

La troisième partie s'intéresse au **côté psychologique et émotionnel** pendant les règles. Les difficultés professionnelles et sociales y sont évoquées ainsi que la capacité de la personne à en parler avec quelqu'un.

La dernière partie s'oriente vers le **côté médical et médicamenteux**. Sont pris en compte la consommation d'AINS ainsi que leurs prescriptions potentielles dans les douleurs menstruelles, les autres antidouleurs couramment utilisés et les médecines alternatives pouvant être pratiquées. Le suivi médical et les antécédents ou hérédité y sont aussi évoqués. Enfin, un item sur les difficultés à procréer permet de compléter les informations sur la fertilité obtenues dans la première partie. C'est cette dernière partie via la question 21 qui va permettre de séparer les femmes atteintes d'endométriose de celles non atteintes et ainsi créer les deux sous – populations. Une notion de délai diagnostic devrait aussi apparaître grâce à cette question.

3.2.4 Validation du questionnaire

Après validation par notre maître de thèse, une relecture a été réalisée par le Dr Thierry Michy, praticien hospitalier responsable du secteur gynécologie du CHU de Grenoble. Il a revu la validité scientifique et médicale du questionnaire qui a été modifié pour en rendre la formulation plus claire.

Les responsables du secteur Rhône-Alpes de l'association EndoFrance ont relayé l'information au niveau national. Mme Emilie Indersie, responsable scientifique de l'association, a ainsi validé le questionnaire et la participation à l'étude.

Enfin, Mme Devesne, pharmacienne titulaire, a testé la version papier afin de s'assurer de la faisabilité en officine.

Une phase de pré – test a été mise en place. L'objectif initial étant d'obtenir cent réponses dans chacun des groupes, soit deux – cent réponses au total, le questionnaire a été testé par 5 % de cet effectif. Le but était de s'assurer de la bonne compréhension des questions, de la facilité d'utilisation et de réponse. Dix questionnaires informatiques ont donc été remplis courant octobre 2017. La population ayant répondu à ce pré – test est constituée de dix femmes de 22 à 50 ans provenant de différents milieux professionnels : ingénieures, enseignantes, étudiantes, psychologue, orthophoniste, chargée de communication. Nous avons également recueilli une estimation du temps passé et des remarques sur la compréhension générale. Pour des questions d'anonymat, les données de ces femmes n'ont pas été utilisées par la suite dans l'analyse.

Cette phase de pré – test a montré des difficultés de compréhension sur certains termes employés tel que « miction », ce qui a permis de modifier la formulation afin de

faciliter les réponses. Concernant la durée passée à remplir le questionnaire, le temps estimé par les participantes variait de quatre à dix minutes avec une moyenne de sept minutes.

3.2.5 Exploitation des données

Sur 3082 participantes, dix ont été exclues car elles ne rentraient pas dans les critères d'inclusion (âge inférieur à dix-huit ans), une a été exclue car le poids n'était pas renseigné et deux autres car les réponses données étaient aberrantes. La population étudiée est donc de 3069 femmes.

Une première phase d'analyse des données vise à relever dans les deux groupes s'il existe des éléments déterminants, et plus particulièrement dans le groupe E. Dans un second temps, nous avons utilisé le test statistique d'indépendance du Chi² pour savoir si les résultats obtenus dépendent de la présence d'endométriose ou non. Le seuil de risque α est fixé à 5 %, cela correspond au risque d'accepter notre hypothèse alors qu'elle serait fautive. Les variables seront donc considérées comme dépendantes et le résultat statistiquement significatif si le degré de signification p (ou p – value) est inférieur ou égal à 0,05. Nous pouvons fixer un deuxième seuil à 0,1 % avec une p – value de 0,001 qui représente un risque moindre et une significativité plus importante. Dans un troisième temps, les variables les plus représentatives du groupe E vont nous permettre d'extraire un sous – groupe issu de la population générale présentant le même ensemble de données et qui pourrait donc être à risque ou potentiellement atteint d'endométriose. Les données ont été traitées avec Excel® et le logiciel StatA® avec l'aide du Docteur Michy.

3.3 Présentation des résultats

3.3.1 Caractéristiques des populations

La population étudiée est de 3069 femmes. Celles – ci sont séparées en deux groupes déterminés par l'atteinte ou non par l'endométriose : un groupe E composé de 876 femmes touchées par l'endométriose et un groupe NE composé de 2193 femmes non touchées.

Les deux groupes ont un IMC et un âge d'apparition des premières règles qui ne diffère pas de façon significative (respectivement $p = 0,31$ et $p = 0,06$ donc $> 0,05$). Les

populations sont donc relativement comparables en termes d'âge et d'IMC. Au contraire, le nombre de grossesses et d'enfants par femme diffère de façon statistiquement significative (respectivement $p = 0,03$ et $p = 0,04$).

Dans le groupe E, l'âge moyen est de 30,9 ans. L'IMC moyen est de 24,0 kg / m² et l'âge d'apparition des premières règles est en moyenne de 12,6 ans. Les moyennes concernant le nombre de grossesses et le nombre d'enfants sont respectivement de 0,42 par femme et 0,92 enfants.

Concernant le groupe NE, la moyenne d'âge est de 25,4 ans. La moyenne d'IMC est de 23,1 kg / m² et l'âge d'apparition des premières règles est de 12,2 ans. Les moyennes concernant le nombre de grossesses et le nombre d'enfants par femme sont de 0,18 grossesses et 0,48 enfants.

N=3069	Endométriose (N = 876)	Non - endométriose (N = 2193)	P – value
Âge (année)	30,91 IC 95 [30,44 - 31,36]	25,40 IC 95 [25,10 - 25,69]	NS (p = 0,28)
IMC (kg/m ²)	24,29 IC 95 [23,69 - 24,89]	23,06 IC 95 [22,76 - 23,37]	NS (p = 0,31)
Âge des premières menstruations	12,2 IC 95 [12,09 - 12,31]	12,6 IC 95 [12,54 - 12,67]	NS (p = 0,06)
Nombre de grossesses	0,42 IC 95 [0,37 - 0,48]	0,18 IC 95 [0,16 - 0,20]	P < 0,05
Nombre d'enfants	0,92 IC 95 [0,83 - 1,00]	0,48 IC 95 [0,43 - 0,53]	P < 0,05

Tableau 6 - Caractéristiques des groupes E et NE

3.3.2 Comparaison des deux groupes

3.3.2.1. Symptômes évoqués

Les différents symptômes ont été évalués par les patientes suivant une échelle de fréquences allant de « jamais » si le symptôme n'est jamais ressenti à « toujours » lorsque le symptôme est toujours présent lors des règles.

Globalement, tous les symptômes sont plus fréquemment présents chez les femmes atteintes d'endométriose. Cependant, la répartition entre les fréquences ainsi que la différence entre les deux groupes varient en fonction de chacun d'eux.

○ Douleurs dans le bas – ventre, ou dysménorrhées

Comparaison de la fréquence des dysménorrhées

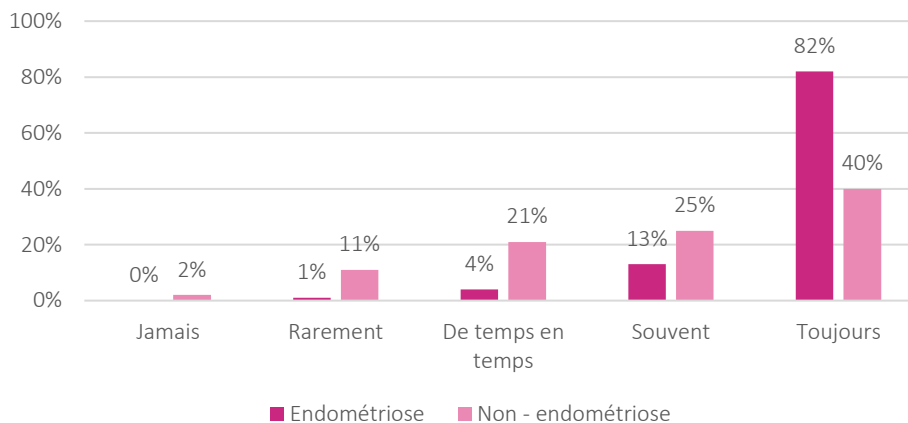


Figure 27 - Comparaison de la fréquence des dysménorrhées

Concernant les douleurs dans le bas du ventre, il y a une croissance des effectifs ressentant le symptôme entre les fréquences « jamais » et « toujours ». Cependant, il y a une différence croissante importante entre les deux groupes. En effet, 0 % (2 femmes) du groupe E et 2 % du groupe NE (54 femmes) estiment ne jamais ressentir le symptôme mais la différence s'accroît pour les mentions « rarement », « de temps en temps », et « souvent » avec respectivement 1 % (13 femmes), 4 % (35 femmes) et 13 % (112 femmes) pour le groupe E contre respectivement 11 % (251 femmes), 21 % (466 femmes) et 25 % (546 femmes). Enfin, les femmes du groupe E ressentent en majorité toujours ce symptôme avec 82 % (714 femmes) de cette population qui l'évoque contre seulement 40 % (876 femmes) du groupe NE.

Pour vérifier la significativité des résultats obtenus, la fréquence « jamais » a été comparée à l'ensemble du reste des fréquences (« rarement », « de temps en temps », « souvent », « toujours ») pour les deux groupes. Ensuite, la fréquence « toujours » a été comparée de la même manière aux fréquences restantes (« jamais », « de temps en temps », « rarement » et « souvent »). Nous avons rassemblé les fréquences intermédiaires plutôt que de les comparer puisque les termes « rarement », « de temps en temps » et « souvent » sont dépendants de l'interprétation de chaque personne. En effet, une même fréquence en pratique pourrait être interprétée comme « de temps en temps » par une patiente alors qu'elle semblerait arriver « souvent » pour une autre, les résultats n'auraient donc pas été pertinents. La méthode est la même pour les symptômes suivants.

	Jamais	Toujours
P – value	< 0,001	< 0,001

Tableau 7 - Données statistiques des dysménorrhées

On observe ici que la différence entre les deux groupes est statistiquement significative ($p < 0,001$), on peut donc dire que la fréquence des dysménorrhées dépend de la présence ou non d'endométriose. Les douleurs systématiques sont plus présentes dans le groupe E par rapport au groupe NE et au contraire, l'absence de douleur est beaucoup moins fréquente dans le groupe E que dans le groupe NE.

o Douleurs dans le bas du dos

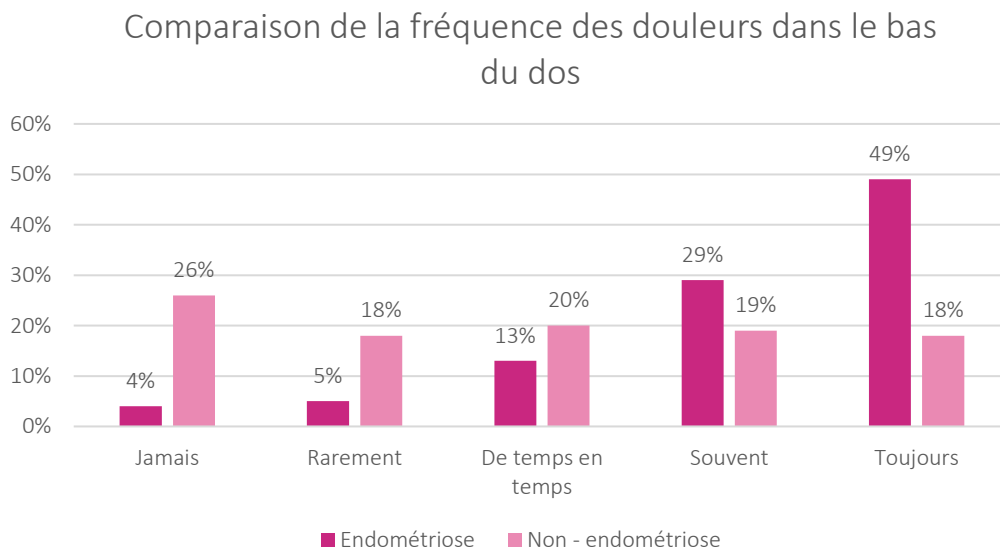


Figure 28 - Comparaison de la fréquence des douleurs dans le bas du dos

Concernant les douleurs dans le bas du dos, la répartition dans le groupe NE est assez homogène avec des pourcentages allant de 18 % (398 femmes) pour les fréquences « rarement » et « toujours » à 26 % (560 femmes) pour la fréquence « jamais ». Au contraire, une tendance se dégage dans le groupe endométriose avec un pourcentage de 4 % (36 femmes) n'évoquant jamais ce symptôme puis une augmentation progressive pour atteindre 49 % (428 femmes) ressentant « toujours » ce symptôme.

	Jamais	Toujours
P - value	< 0,001	< 0,001

Tableau 8 - Données statistiques des douleurs dans le bas du dos

D'après le test du Chi², la différence entre les deux groupes est statistiquement significative (p < 0,001) : les douleurs systématiques sont plus présentes dans le groupe E par rapport au groupe NE et au contraire, l'absence de douleur est beaucoup moins fréquente dans le groupe E que dans le groupe NE.

○ Règles abondantes ou hémorragiques, ou ménorragies

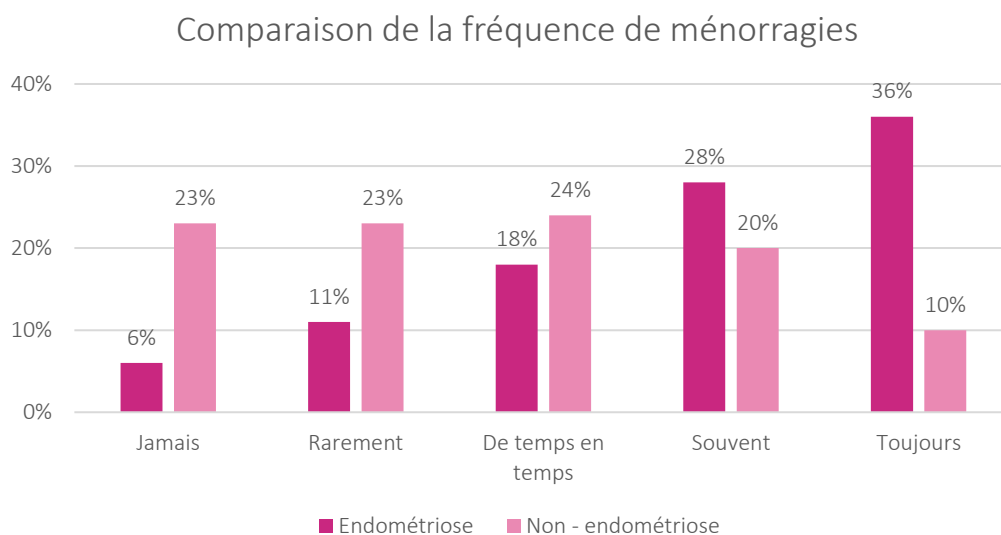


Figure 29 - Comparaison de la fréquence de ménorragies

Concernant les règles abondantes, la répartition est plutôt homogène dans le groupe NE avec des pourcentages entre 20 % (431 femmes) pour la fréquence « souvent » et 24 % (529 femmes) pour la fréquence « de temps en temps ». Une diminution est observée pour la fréquence « toujours » avec seulement 10 % (222 femmes).

Au contraire, il y a une nette augmentation de la fréquence dans le groupe E avec seulement 6 % (56 femmes) pour la fréquence « jamais », 28 % (246 femmes) et 36 % (319 femmes) pour les fréquences « souvent » et « toujours ».

	Jamais	Toujours
P - value	< 0,001	< 0,001

Tableau 9 - Données statistiques de la fréquence de ménorragies

La différence entre les deux groupes est statistiquement significative (p < 0,001) : les ménorragies sont plus présentes dans le groupe E par rapport au groupe NE et l'absence de ménorragies est moins fréquente dans le groupe E que dans le groupe NE.

o Douleurs à la défécation, ou dyschésies

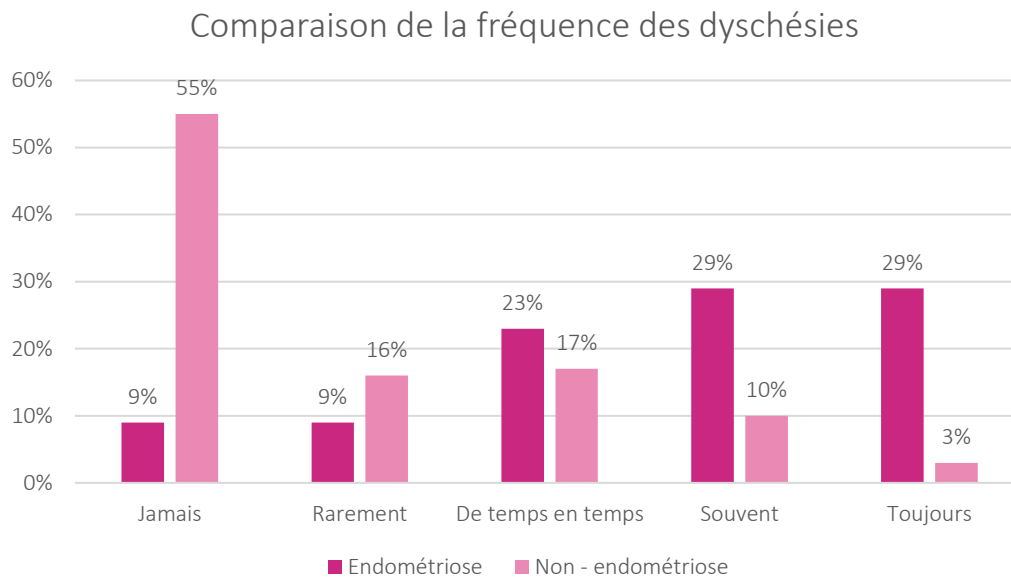


Figure 30 - Comparaison de la fréquence des dyschésies

Si les pourcentages sont moindres pour les fréquences importantes que pour d'autres symptômes, les douleurs à la défécation paraissent tout de même très évocatrices du groupe E. En effet, les différences entre les deux groupes sont importantes : la fréquence « jamais » est évoquée par seulement 9 % (79 femmes) du groupe E contre 55 % (1200 femmes) du groupe NE.

Au contraire, ce symptôme est « souvent » voire « toujours » présent chez respectivement 29 % (257 femmes) et 29 % (254 femmes) du groupe E alors qu'il est évoqué seulement chez 10 % (212 femmes) et 3 % (67 femmes) du groupe NE.

	Jamais	Toujours
P - value	< 0,001	< 0,001

Tableau 10 - Données statistiques des dyschésies

La différence entre les deux groupes est significative, les douleurs systématiques sont très largement plus présentes dans le groupe E et au contraire, l'absence de douleur est beaucoup moins fréquente dans le groupe E que dans le groupe NE.

○ Saignements anaux, ou rectorragies

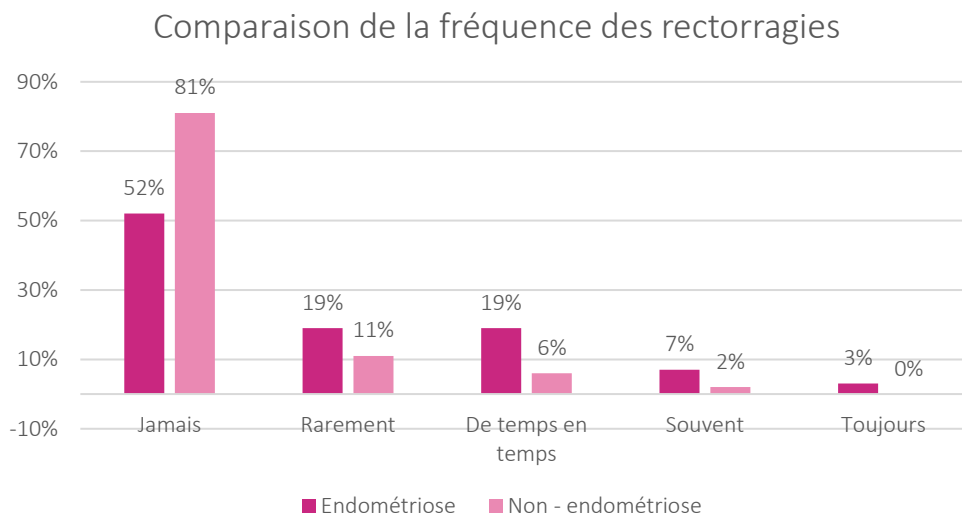


Figure 31 - Comparaison de la fréquence des rectorragies

Globalement, les saignements anaux semblent moins présents dans les deux groupes.

Toutefois, il y a toujours une fréquence d'apparition du symptôme plus présent dans le groupe E avec des pourcentages de 7 % (soit 65 femmes) et 3 % (soit 25 femmes) pour les fréquences respectives « souvent » et « toujours » contre 2 % (soit 42 femmes) et 0 % (soit 10 femmes) dans le groupe NE. De même, le symptôme n'est jamais évoqué chez 81 % (soit 1777 femmes) du groupe NE contre seulement 52 % (soit 452 femmes) du groupe E.

	Jamais	Toujours
P - value	< 0,001	< 0,001

Tableau 11 - Données statistiques des rectorragies

La différence entre les deux groupes est statistiquement significative ($p < 0,001$) : les rectorragies sont plus présentes dans le groupe E par rapport au groupe NE et au contraire, leur absence est moins fréquente dans le groupe E que dans le groupe NE.

- **Envie plus fréquente d'uriner, ou pollakiurie**

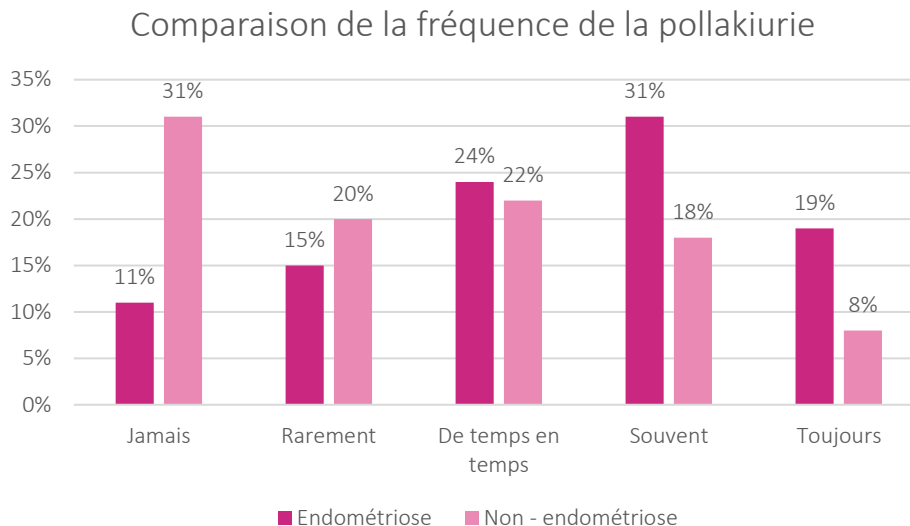


Figure 32 - Comparaison de la fréquence de la pollakiurie

L'envie plus fréquente d'uriner semble aussi plus présente dans le groupe E même si la répartition est plus homogène. En effet, les pourcentages sont de 11 % (100 femmes) pour la fréquence « jamais » et de 19 % (163 femmes) pour la fréquence « toujours » avec un pic de 31 % (268 femmes) pour la fréquence « souvent ».

Dans la population NE, une répartition plutôt homogène aux alentours de 20 % est retrouvée pour les fréquences intermédiaires avec des extrêmes de 31 % (678 femmes) pour la fréquence « jamais » et de 8 % (180 femmes) pour la fréquence « toujours ».

	Jamais	Toujours
P - value	< 0,001	< 0,001

Tableau 12 - Données statistiques de la pollakiurie

La différence entre les deux groupes est statistiquement significative ($p < 0,001$) : la pollakiurie est légèrement plus présente dans le groupe E par rapport au groupe NE et au contraire, son absence est moins fréquente dans le groupe E que dans le groupe NE.

○ Infection urinaire

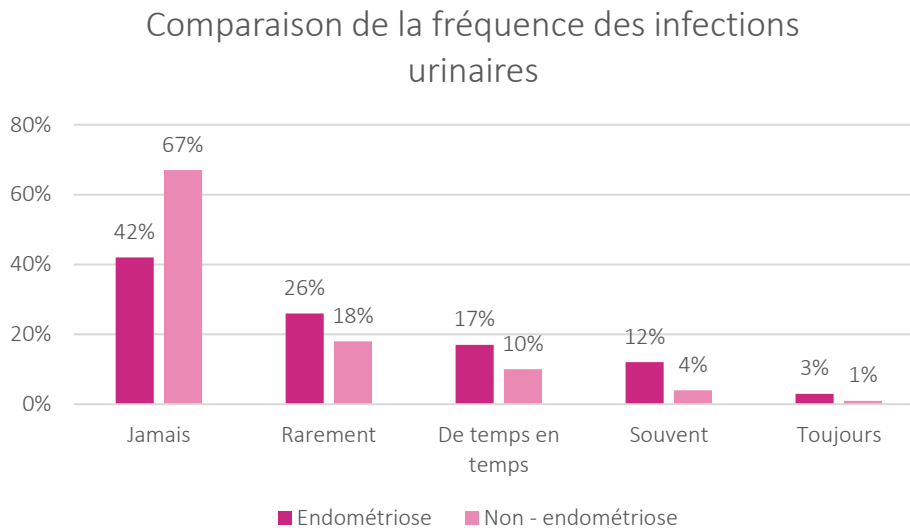


Figure 33 - Comparaison de la fréquence des infections urinaires

Pour les infections urinaires, le même schéma que pour les rectorragies est retrouvé avec une décroissance dans les deux groupes. On remarque toutefois que la fréquence « jamais » est plus fréquemment retrouvée dans le groupe NE avec 67 % (1472 femmes) contre 42 % (372 femmes) dans le groupe E.

On retrouve également une présence plus grande des fréquences importantes dans le groupe E. Ainsi, pour les fréquences « souvent » et « toujours » on retrouve dans le groupe E des pourcentages de 12 % (102 femmes) et de 3 % (25 femmes) ce qui est trois fois plus important que dans le groupe NE où l'on retrouve 4 % (88 femmes) et 1 % (13 femmes) pour les mêmes fréquences.

	Jamais	Toujours
P - value	< 0,001	< 0,001

Tableau 13 - Données statistiques des infections urinaires

La différence entre les deux groupes est statistiquement significative ($p < 0,001$) : les infections urinaires sont plus souvent présentes dans le groupe E par rapport au groupe NE et au contraire, leur absence est moins fréquente dans le groupe E que dans le groupe NE.

○ Douleurs à la miction, ou dysurie

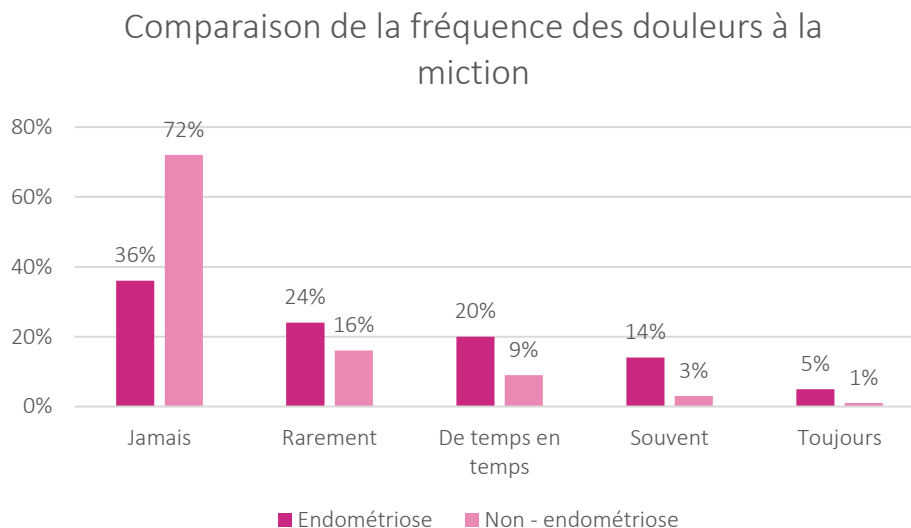


Figure 34 - Comparaison de la fréquence des douleurs à la miction

La douleur à la miction est absente pour les trois – quarts des femmes du groupe NE contre un peu plus d’un tiers seulement chez les femmes du groupe E.

Les pourcentages dans les fréquences importantes sont peu élevés dans les deux groupes avec toutefois cinq fois plus de femmes atteintes « souvent » et « toujours » dans le groupe E. Ainsi dans le groupe E, ces fréquences sont évoquées chez respectivement 14 % (127 femmes) et 5 % (42 femmes) des femmes contre respectivement 3 % (62 femmes) et 1 % (11 femmes) du groupe NE.

	Jamais	Toujours
P - value	< 0,001	< 0,001

Tableau 14 - Données statistiques des douleurs à la miction

La différence entre les deux groupes est statistiquement significative ($p < 0,001$) : les douleurs systématiques sont largement plus présentes dans le groupe E par rapport au groupe NE et au contraire, l’absence de douleur est moins fréquente dans le groupe E que dans le groupe NE.

○ Saignements urinaires, ou hématuries

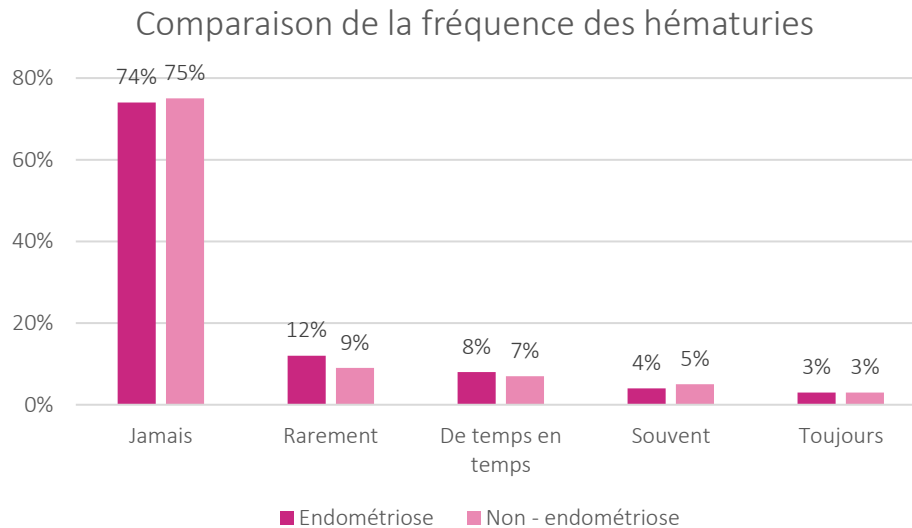


Figure 35 - Comparaison de la fréquence des hématuries

La présence de saignements urinaires est relativement similaire entre les deux groupes avec 74 % (647 femmes) dans le groupe E et 75 % (1643 femmes) dans le groupe NE qui ne l'évoquent jamais. De même, les fréquences intermédiaires sont aussi similaires et la fréquence « toujours » est identique pour les deux groupes. Ce symptôme n'est pas plus représenté dans le groupe E que dans le groupe NE.

	Jamais	Toujours
P - value	0,54	0,33

Tableau 15 - Données statistiques des saignements urinaires

Conformément à ce que l'on remarque sur le graphique, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes ($p > 0,05$).

3.3.2.2. Comparaison des douleurs entre les deux groupes

- Analyse de la fréquence « toujours »

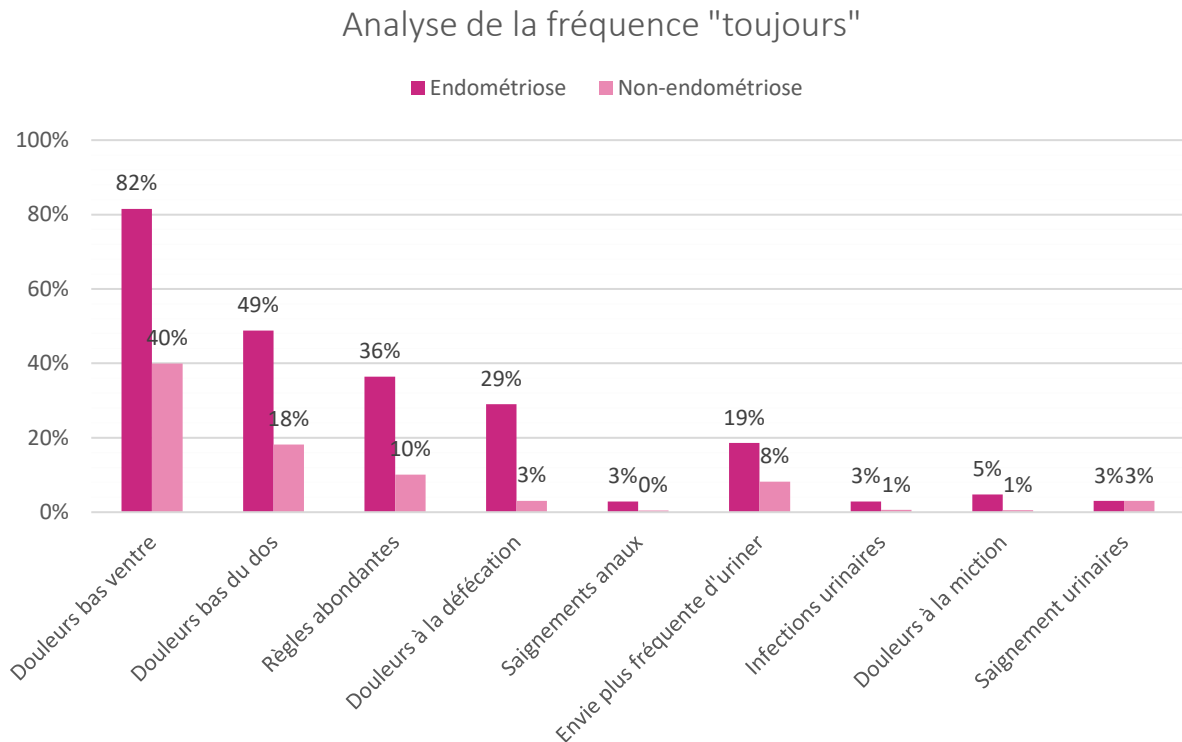


Tableau 16 - Analyse de la fréquence "toujours"

Dans les symptômes toujours présents au moment des menstruations, le groupe E a des pourcentages plus élevés à l'exception des saignements urinaires.

En termes de pourcentages, les symptômes les plus représentés pour le groupe E sont dans l'ordre : les dysménorrhées (82 %), les douleurs dans le bas du dos (49 %), les ménorragies (36 %), les dyschésies (29 %), la pollakiurie (19 %), les douleurs à la miction (5 %), et à égalité les rectorragies, infections urinaires et hématuries (3 %).

En termes de proportions, les symptômes plus présents dans le groupe E que dans le groupe NE sont dans l'ordre : les dyschésies (≈ 10 fois plus), les douleurs à la miction (5 fois plus), les ménorragies ($\approx 3,5$ fois plus), les rectorragies et infections urinaires (3 fois plus), les douleurs dans le bas du dos ($\approx 2,5$ fois plus), la pollakiurie et les dysménorrhées (≈ 2 fois plus).

o Intensité des douleurs et communication

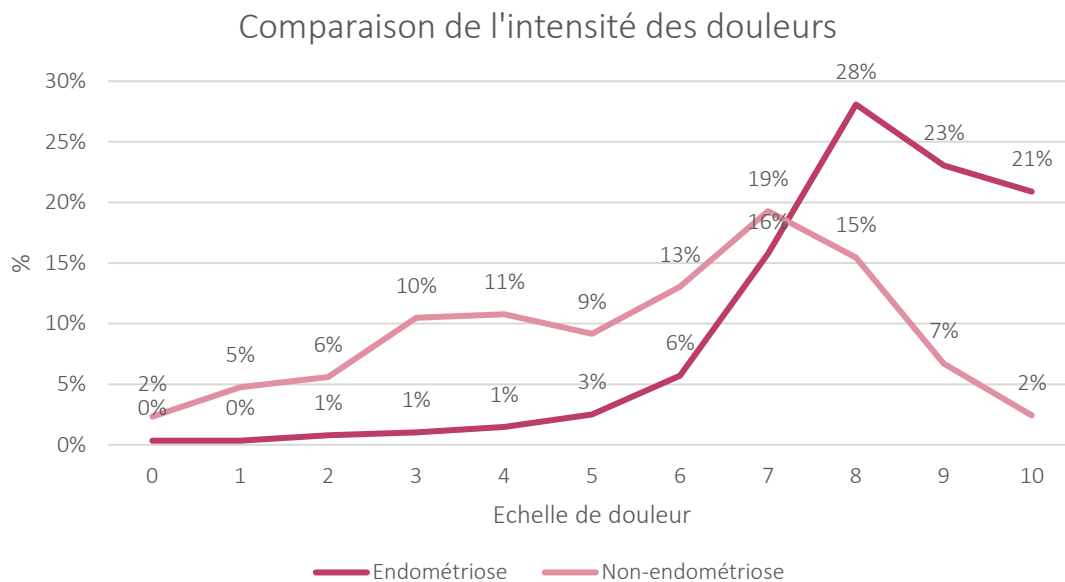


Figure 36 – Comparaison de l'intensité des douleurs

Si la fréquence des douleurs varie entre les deux groupes, il en va de même pour l'intensité ressentie qui diffère. En effet, sur une échelle allant de 0 à 10, 21 % (183 femmes) du groupe E présentent une douleur à 10 contre 2 % (53 femmes) dans le groupe NE. Les pourcentages maximaux respectifs des deux groupes sont proches avec dans le groupe E un pic à 8 de 28 % (246 femmes) et dans le groupe NE un pic à 7 de 19 % (423 femmes). Cependant, les médianes diffèrent : elle se situe à 8 sur l'échelle de douleur pour le groupe E contre 6 pour le groupe NE.

Nous voyons ainsi que les deux groupes ressentent des douleurs au moment des règles. Nous avons pu calculer que 16 % du groupe E les évoquent avec leur pharmacien, contre 5 % du groupe NE.

o Douleurs et impact sur la vie sexuelle

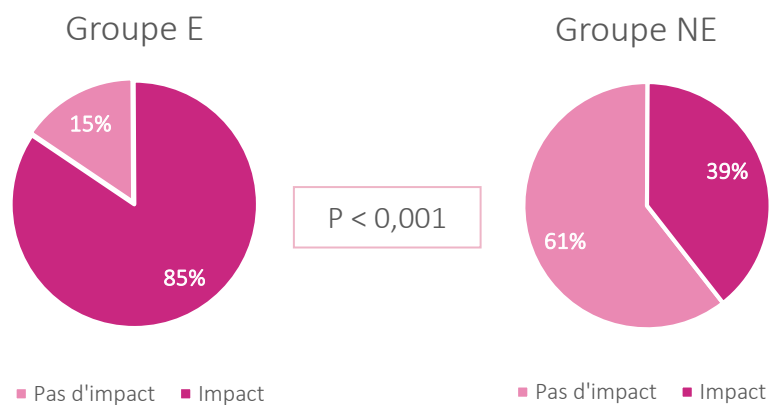


Figure 37 - Comparaison de l'impact sur la vie sexuelle

Les douleurs se ressentent sur la vie sexuelle des femmes du groupe E avec 85 % (683 femmes) estimant que les douleurs ont un impact sur leur relation avec leur partenaire contre 39 % (705 femmes) pour le groupe NE. Les différents impacts évoqués sont la diminution du nombre de rapports, l'existence d'une appréhension ainsi que des douleurs. La différence est statistiquement significative donc l'impact plus important dans le groupe E est lié à l'endométriose.

Nous avons ensuite étudié la fréquence des douleurs à la pénétration vaginale profonde, ou dyspareunies dans le groupe E seulement, c'est un symptôme fréquemment évoqué par les femmes atteintes et retrouvé également dans la littérature.

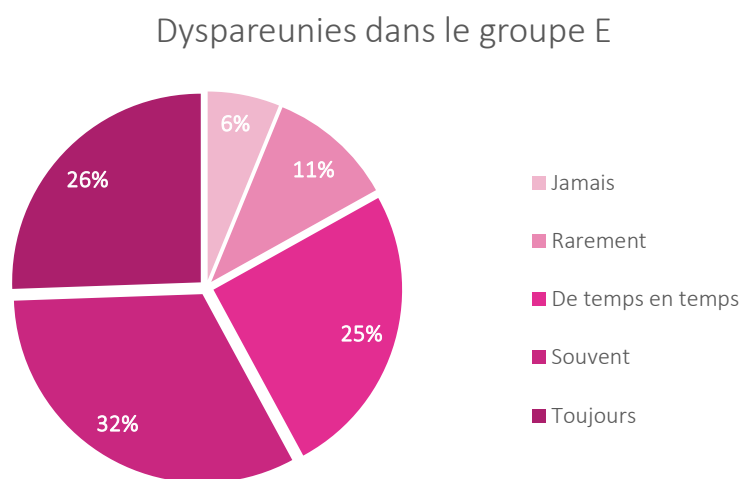


Figure 38 - Dyspareunies dans le groupe E

On se rend compte qu'environ un tiers du groupe ressent « souvent » ces douleurs (262 femmes), un quart les ressent « toujours » (207 femmes) ou « de temps en temps » (204 femmes) et enfin, environ un cinquième les ressent « rarement » ou « jamais » (respectivement 87 et 50 femmes). La tendance est donc plutôt à une douleur chronique pouvant de ce fait avoir un impact sur la vie sexuelle comme évoqué précédemment.

- Douleurs et impact sur la vie scolaire et professionnelle

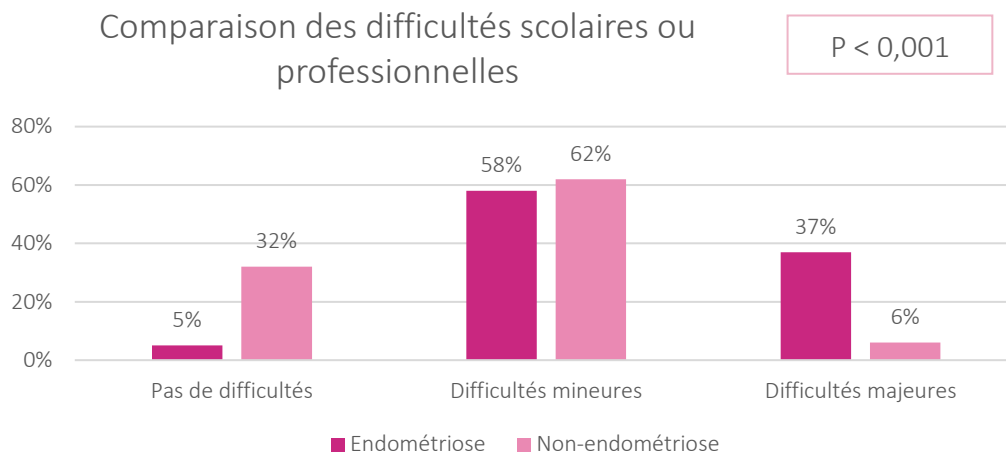


Figure 39 - Comparaison de l'impact sur la vie scolaire et professionnelle

Les douleurs peuvent aussi engendrer des difficultés dans les domaines scolaires et professionnels. Seulement 5 % (43 femmes) du groupe E estime ne pas ressentir de difficultés contre 32 % (689 femmes) du groupe NE. Au contraire, 37 % (320 femmes) du groupe E estime rencontrer des difficultés majeures contre 6 % (127 femmes) du groupe NE. Les difficultés majeures évoquées étaient l'absentéisme et la nécessité d'arrêts maladie.

Des difficultés mineures sont ressenties par la majorité des deux groupes, soit 58 % (506 femmes) du groupe E et 62 % (1359 femmes) du groupe NE. Les difficultés mineures concernent une position assise difficile et le ressenti d'une incommodation ou d'un mal-être. Les différences observées sont statistiquement significatives entre le groupe E et NE.

- Douleurs et contraintes sociales

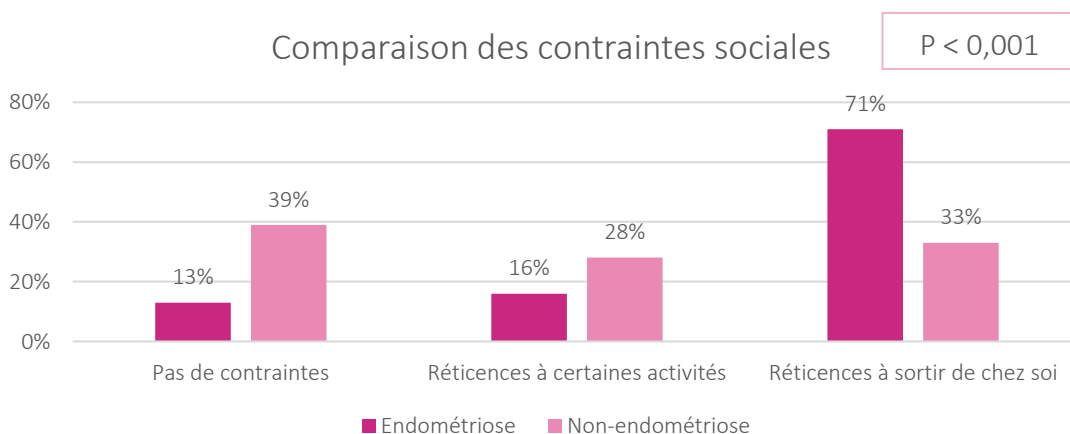


Figure 40 - Comparaison des contraintes sociales

L'endométriose impacte aussi la vie sociale. Seulement 13 % (110 femmes) du groupe E estime que leurs douleurs ne génèrent aucune contrainte sociale contre 39 % (850 femmes) dans le groupe NE. Cet item était à réponses multiples, les femmes pouvaient donc cocher à la fois « réticence à certaines activités » et « réticences à sortir de chez soi ». Lorsque c'était le cas, nous avons considéré que la réticence à sortir de chez soi primait et sous – entendait une réticence à certaines activités. Cela signifie que 16 % (143 femmes) du groupe E présente seulement une réticence à certaines activités contre 28 % (616 femmes) du groupe NE.

Au contraire, 71 % (621 femmes) des femmes du groupe E éprouvent des réticences à sortir de chez elles, et possiblement à certaines activités également, contre 33 % (719 femmes) du groupe NE. Il y a donc une répartition relativement homogène d'environ un tiers pour chaque catégorie dans le groupe NE alors qu'il y a une nette évolution dans le groupe E avec les trois – quarts des femmes qui sont réticentes à sortir de chez elles. La différence est statistiquement significative entre les deux groupes.

3.3.2.3. Comparaison de la consommation d'AINS

○ Prescription

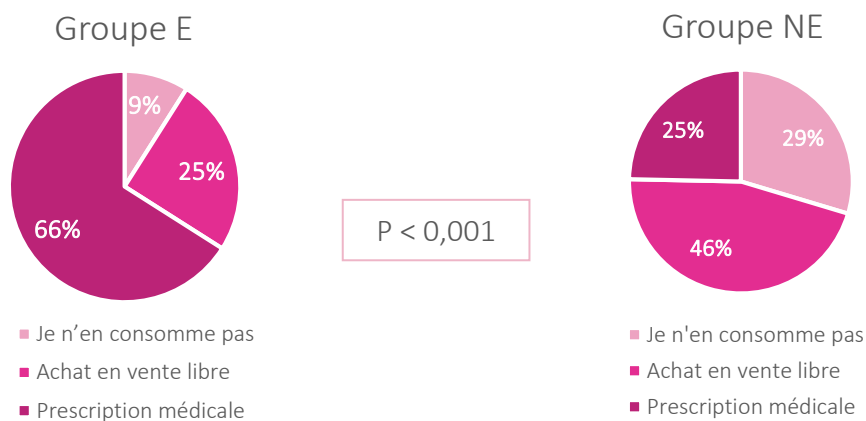


Tableau 17 – Comparaison de la prescription des AINS

Concernant la consommation d'AINS lors des douleurs liées aux menstruations, sur les 876 femmes du groupe E, 66% (580 femmes) le fait via une prescription médicale et 25 % (219 femmes) achète des AINS en vente libre en pharmacie. Au contraire, 9 % du groupe (77 femmes) ne consomme pas d'AINS. Dans le groupe NE, la majorité se les procure en vente libre avec 46% (1002 femmes) tandis que 25% utilise une prescription (541 femmes). Ce sont environ trois fois plus de femmes dans le groupe NE qui ne

consomment pas d'AINS avec 29% (650 femmes). La différence entre les deux groupes est statistiquement significative.

○ **Soulagement ressenti après la prise d'AINS**

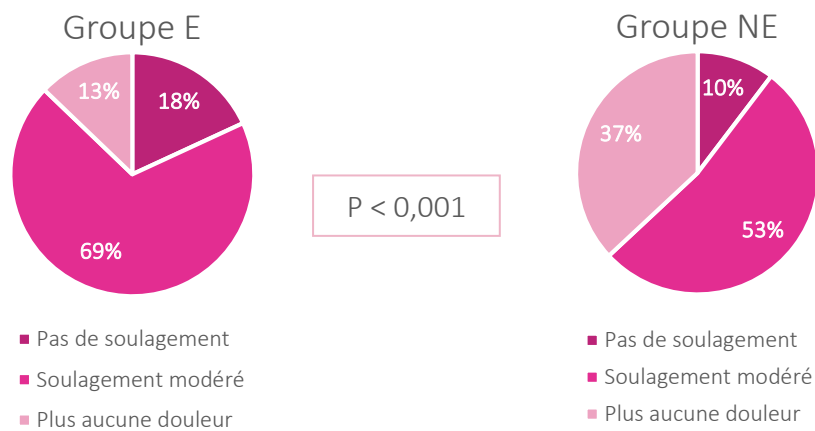


Figure 41 – Comparaison du soulagement ressenti après la prise d'AINS

La consommation d'AINS est fréquente dans les deux groupes mais on observe une réelle différence sur l'efficacité du traitement. Le soulagement total est retrouvé pour 13 % des patientes dans le groupe E (102 femmes) contre 37% dans le groupe NE (564 femmes), soit trois fois plus. De la même façon, 18 % du groupe E ne ressent aucune différence (144 femmes) contre 10 % du groupe NE (158 femmes), soit presque deux fois plus. Les résultats sont statistiquement significatifs.

3.3.2.4. Autres comparaisons

○ **Fatigue liée aux règles**

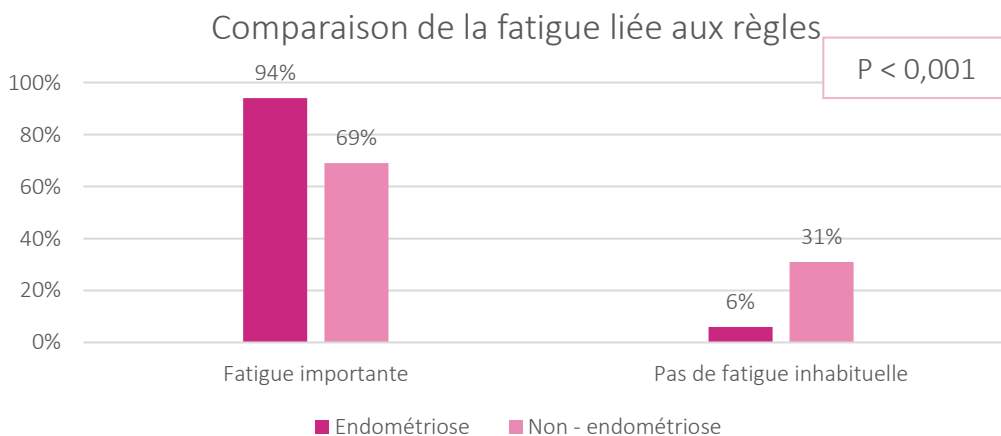


Figure 42 - Comparaison de la fatigue liée aux règles

Au niveau de l'impact des règles sur la vie des femmes, 94 % (826 femmes) du groupe E estime ressentir une fatigue plus importante durant cette période du cycle menstruel. Dans le groupe NE, 69 % (1509 femmes) ressent cette fatigue accrue. La différence est statistiquement significative.

○ **Atteinte d'un membre de la famille du premier degré**

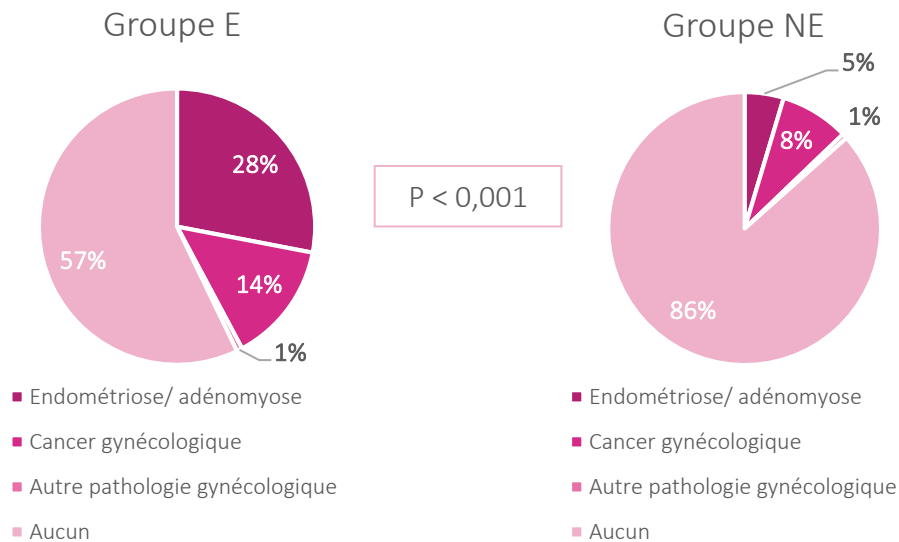


Figure 43 - Comparaison de l'atteinte familiale

En ce qui concerne les familles au premier degré, 28 % (soit 253 femmes) du groupe E ont une parente atteinte par la même pathologie contre 5 % (soit 101 femmes) du groupe NE. De même, 14 % (soit 128 femmes) ont une parente atteinte d'un cancer gynécologique contre 8 % (soit 179 femmes) dans le groupe NE. Seulement 57 % (soit 516 femmes) des femmes du groupe E n'ont aucune parente atteinte de pathologie gynécologique contre 87 % (soit 1890 femmes) pour le groupe NE. Le test du Chi² montre que la différence entre les deux groupes est statistiquement significative.

○ **Atteinte par une pathologie auto-immune**

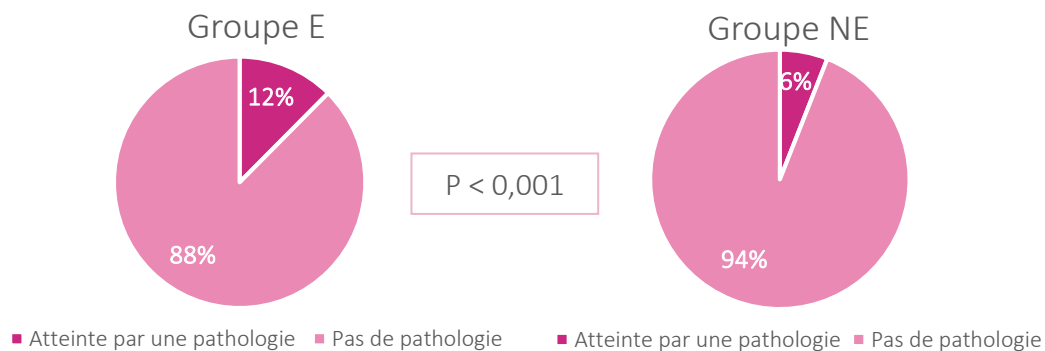


Figure 44 - Comparaison de l'atteinte par une pathologie auto-immune

On remarque ici que 12 % (109 femmes) du groupe E est atteint par une pathologie auto-immune, ce qui est en pourcentage le double de la population NE dans laquelle 6 % (soit 131 femmes) est atteint par ce type de pathologie. La différence est statistiquement significative.

3.3.3 Focus sur le groupe « Endométriose »

3.3.3.1. Caractéristiques générales

○ Délai de diagnostic

Le délai d'attente moyen entre le début des symptômes et l'établissement d'un diagnostic avéré est de 8,9 ans avec une médiane de 8 ans, calculé sur les 751 personnes atteintes d'endométriose qui ont renseigné cet item.

○ Catégories socio-professionnelles

La classification en catégories socio – professionnelles a été établie suivant la catégorisation établie par l'Insee, à laquelle nous avons rajouté la catégorie « étudiant ». La catégorie « NR » dans le tableau correspond aux bulletins non renseignés.

CSP	Fréquences	%
Employés	350	40 %
Cadres et professions intellectuelles supérieures	138	16 %
Professions intermédiaires	133	15 %
Autres personnes sans activité professionnelle	91	10 %
Étudiants	87	10 %
Artisans, commerçants et chefs d'entreprise	42	5 %
NR	25	3 %
Ouvriers	7	0,8 %
Agriculteurs exploitants	3	0,3 %
Total	876	100 %

Tableau 18 - Catégories socio-professionnelles

Sur les 851 femmes du groupe E ayant répondu à la question, 350 (40 %) sont employées, 138 (16 %) exercent une fonction de cadre ou une profession intellectuelle supérieure, 133 (15 %) exercent une profession intermédiaire, 91 (10 %) sont sans

emploi, 87 (10 %) sont étudiantes, 42 (5 %) sont artisans ou commerçantes ou chefs d'entreprise, 3 (0,3 %) sont agricultrices.

3.3.3.2. Consommation d'AINS

- Consommation d'AINS en fonction de l'intensité des douleurs

Consommation d'AINS en fonction de l'intensité des douleurs

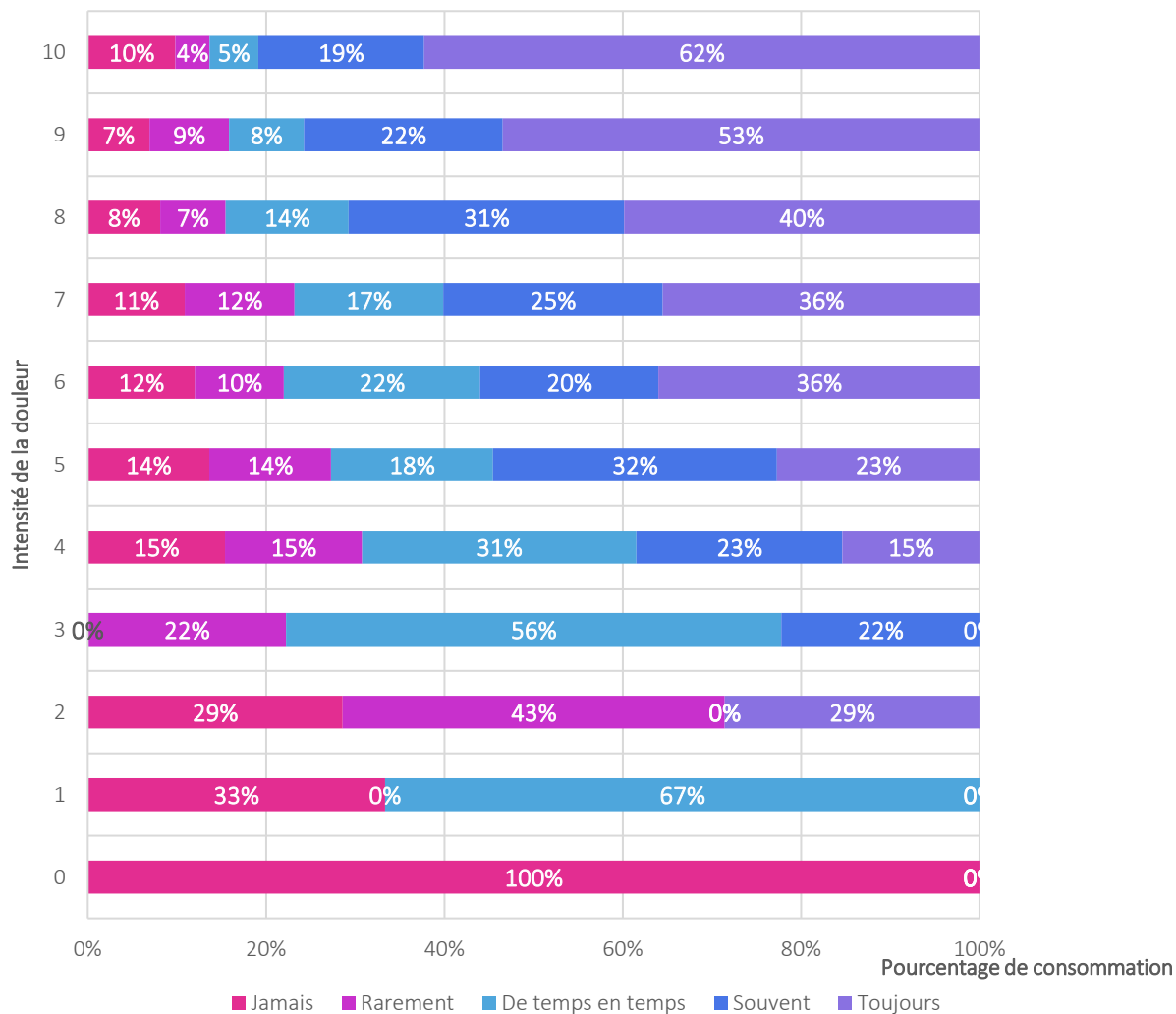


Figure 45 - Consommation d'AINS en fonction de l'intensité des douleurs dans le groupe E

L'échelle de douleur permet aux femmes d'estimer leur niveau de souffrance durant leurs règles. En comparant cette échelle à la consommation d'AINS, il ressort que plus la douleur est importante, plus la prise d'anti-inflammatoires est systématique. En effet, pour une douleur estimée à 0 (ce qui représente seulement 3 femmes), 100 % des femmes ne consomment « jamais » d'AINS. Quand l'intensité de la douleur augmente jusqu'à 5 (22 femmes) la consommation d'AINS à la fréquence « jamais » diminue à 14 %, contre 23 % qui en consomment « toujours ». Cette évolution se poursuit avec, pour

une douleur estimée à 10 (183 femmes), 10 % qui n'en consomment « jamais » contre 62 % qui en consomment « toujours ».

3.3.3.3. Consommation d'autres produits contre la douleur

○ Autres produits utilisés

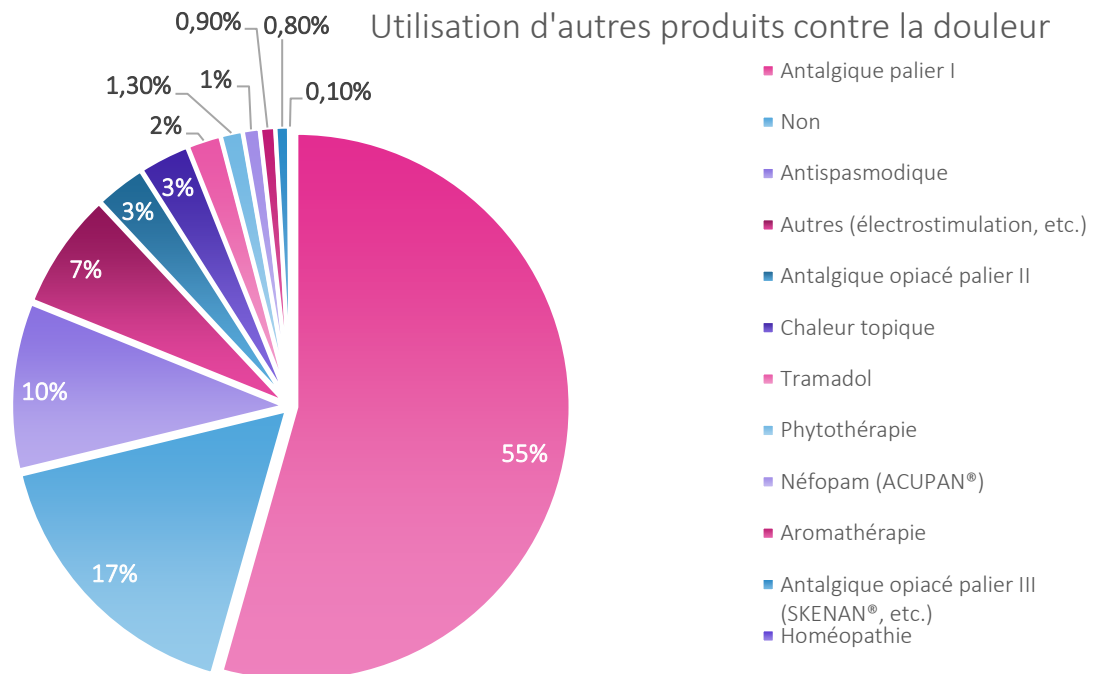


Figure 46 - Autres produits utilisés contre la douleur dans le groupe E

Sur les 876 femmes du groupe E, 17 % (151 femmes) ne consomme rien ou seulement des AINS lors de douleurs. Au contraire, 55 % (480 femmes) consomme des antalgiques de palier I, 10 % (84 femmes) consomme des antispasmodiques, 3 % (25 femmes) consomme des antalgiques opiacés, 3 % (22 femmes) a expliqué utiliser une bouillote, 2 % (19 femmes) utilise du tramadol, 1,3 % (12 femmes) consomme de la phytothérapie, 1 % (10 femmes) utilise de l'ACUPAN®, 0,9 % (8 femmes) utilise l'aromathérapie, 0,8 % (7 femmes) consomme des morphiniques, et 0,11 % (1 femme) déclare prendre de l'homéopathie. A l'instar des utilisatrices de ces diverses thérapeutiques, 7 % (57 femmes) n'ont pas précisé la thérapeutique utilisée.

○ **Soulagement ressenti**

Soulagement lié à la prise d'autres produits contre la douleur

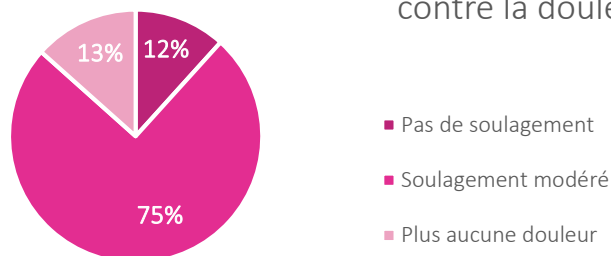


Figure 47 - Soulagement lié à la prise d'autres produits contre la douleur dans le groupe E

Si une grande majorité des femmes du groupe E a recours à d'autres produits que les AINS pour soulager la douleur, seulement 13 % (95 femmes) estiment que cela soulage totalement leurs douleurs. Au contraire, 75 % (531 femmes) ne ressentent qu'un soulagement modéré et 12 % (83 femmes) ne sont pas du tout soulagées.

3.3.3.4. Recours aux médecines alternatives

○ **Médecines alternatives rencontrées**

Une grande partie des femmes du groupe E ne trouve pas de soulagement suffisant avec les médecines dites « conventionnelles » et les recommandations actuellement disponibles dans le domaine. Elles se tournent alors vers des médecines alternatives.

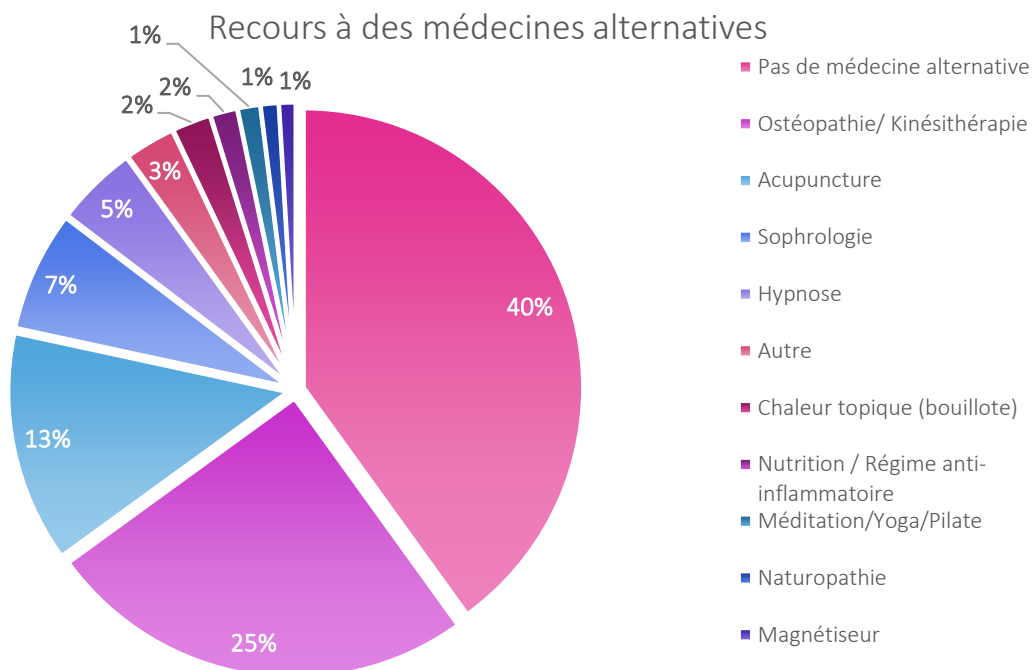


Figure 48 - Répartition du recours aux médecines alternatives dans le groupe E

Dans le groupe E, 60 % des femmes ont donc recours à une ou plusieurs médecines alternatives. Parmi celles – ci, les plus pratiquées sont :

- L'ostéopathie et la kinésithérapie par 25 % (291 femmes)
- L'acupuncture par 13 % (156 femmes)
- La sophrologie par 7 % (81 femmes)
- L'hypnose par 5 % (55 femmes)

o **Soulagement ressenti**

Soulagement lié au recours aux médecines alternatives

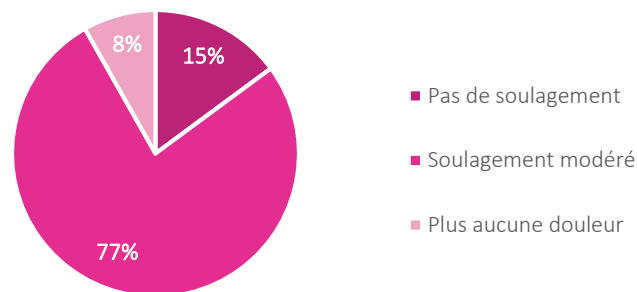


Figure 49 - Soulagement lié aux médecines alternatives dans le groupe E

Quant au soulagement apporté par ces différentes thérapies, les pourcentages sont relativement similaires à ceux retrouvés pour le soulagement lié aux AINS et aux autres antidouleurs. En effet, 8 % du groupe (soit 33 femmes) estime obtenir un soulagement total. A contrario, 77 % (soit 310 femmes) ne ressent qu'un soulagement modéré et 15 % (soit 60 femmes) n'est pas du tout soulagé par ces thérapies.

3.4 Discussion

3.4.1 Caractéristiques des populations

Les différentes études tendent à montrer que l'endométriose touche 5 à 10 % des femmes en âge de procréer, même si ces chiffres sont difficiles à évaluer. Dans cette étude, nous avons 876 femmes atteintes pour une population totale de 3069 femmes, soit 29 % de femmes touchées. Le questionnaire a cependant été volontairement diffusé par le biais d'associations de patientes et de groupes de soutien sur les réseaux sociaux pour obtenir le plus de réponses possibles de femmes touchées, ce qui augmente considérablement la prévalence de la maladie dans notre population. Cette donnée ne peut donc être généralisée.

Les autres données récoltées ne nous permettent pas de mettre en avant des caractéristiques générales qui seraient plus présentes dans le groupe E que dans le groupe NE. Les seules différences significatives concernent le nombre de grossesses et d'enfants par femme qui est plus important dans la population avec endométriose. Cela paraît étonnant au vu du risque d'infertilité associé à cette maladie mais cela peut s'expliquer par la moyenne d'âge qui est de 30 ans dans le groupe E, donc plus élevée que dans le groupe NE où la moyenne d'âge est de 25 ans. Cette différence d'âge n'est pas statistiquement significative mais suffisante pour expliquer le décalage observé. Elle peut être due au mode de diffusion du questionnaire : le groupe NE a été principalement constitué par le biais des réseaux sociaux qui rassemblent une population jeune tandis que les femmes du groupe E ont principalement reçu le questionnaire par EndoFrance ou par des groupes de soutien sur les réseaux sociaux qui peuvent toucher des femmes plus âgées. La population étudiée reste tout de même globalement jeune dans les deux groupes.

3.4.2 Signes évocateurs d'endométriose

3.4.2.1. Étude des facteurs de risque

- **Âge des premières menstruations, IMC et catégories socio – professionnelles**

La différence entre l'âge des premières menstruations des deux groupes n'est pas statistiquement significative, ce qui ne corrobore pas les données de la littérature suggérant qu'une ménarche précoce est un facteur de risque d'endométriose. On remarque cependant que l'âge est tout de même inférieur en moyenne dans le groupe E. L'âge des premières menstruations ne semble donc pas avoir d'influence sur le risque d'endométriose dans le cas de notre étude. Il faut cependant se rappeler que les réponses ont pu être approximatives à quelques années près pour celles qui ne se souvenaient pas exactement, et cela a pu biaiser le résultat.

L'IMC est également comparable entre les deux groupes tandis que les données de la littérature tendent à montrer un risque augmenté chez les femmes de faible corpulence. Il n'est pas possible de conclure sur un risque ou une tendance liée à l'IMC dans notre étude.

Enfin, aucune tendance ne peut être liée non plus à la catégorie socio – professionnelle. Ceci est lié à un biais d'interprétation dont nous parlerons plus loin.

- **Hérédité**

L'hérédité est un facteur cité comme ayant une potentielle influence sur le risque de développer de l'endométriose. Nous avons observé que 5 % de parentes au premier degré sont atteintes d'endométriose dans le groupe NE contre 28 % dans le groupe E. Cela correspond aux dernières données émises par la HAS qui estiment que le risque de développer une endométriose pour les apparentées au premier degré est cinq fois plus élevé que dans la population générale (64). La génétique serait donc un facteur de risque d'endométriose dans notre étude, et cela pose la question de la détection de la famille proche de la patiente.

○ Pathologies auto – immunes

En ce qui concerne l'association aux pathologies auto – immunes, on retrouve dans cette étude le double de cas de ces pathologies dans le groupe E (12 %) par rapport au groupe contrôle (6 %), ce qui correspond aux différentes théories évoquant une composante immunitaire de l'endométriose. Cependant, la notion de maladie auto – immune n'est pas très connue du grand public. Nous avons ainsi évoqué quelques pathologies dans l'item correspondant pour que les femmes concernées se reconnaissent (diabète, psoriasis, sclérose en plaques, polyarthrite rhumatoïde, fibromyalgie). L'interprétation de cette question reste donc à nuancer.

3.4.2.2. Symptômes douloureux

Globalement, les données vont dans le sens de la littérature pour ce qui est des douleurs ressenties avec un tableau beaucoup plus douloureux chez les patientes atteintes. Les symptômes principaux, avec une fréquence « toujours » importante en comparaison à la population non – atteinte sont :

- Les dysménorrhées (groupe E : 82 %, groupe NE : 40 %)
- Les douleurs dans le bas du dos (groupe E : 49 %, groupe NE : 18 %)
- Les ménorragies (groupe E : 36 %, groupe NE : 10 %)
- Les dyschésies (groupe E : 29 %, groupe NE : 3 %)

Les dysuries peuvent être aussi ajoutées, même si elles sont moins présentes à la fréquence « toujours » dans le groupe E (5 %). En effet, la fréquence « jamais » est plus souvent retrouvée dans le groupe NE (72 %) que dans le groupe E (36 %). Cela signifie qu'elles sont tout de même globalement plus souvent présentes dans le groupe E avec des pourcentages plus élevés des fréquences intermédiaires.

On peut également ajouter les dyspareunies qui sont caractéristiques du groupe E avec plus de 50 % des patientes qui les ressentent « toujours » ou « souvent ».

Ensuite, la différence est significative pour les fréquences « jamais » et « toujours » entre les deux groupes pour les rectorragies et les infections urinaires. Elle se remarque cependant principalement au niveau de la fréquence « jamais » en termes d'effectif

même si les deux symptômes sont globalement plus présents dans le groupe E pour toutes les fréquences. Ce sont des indicateurs que l'on pourrait donc utiliser en complément, ils semblent moins représentatifs de l'endométriose que les symptômes précédents.

Le dernier symptôme pour lequel la différence entre les deux groupes est significative est la pollakiurie. La fréquence « toujours » est en effet deux fois plus présente et la fréquence « jamais » trois fois moins dans le groupe E. C'est donc un signe qui fait aussi partie du tableau de symptômes associés à l'endométriose. C'est cependant un symptôme qui dépend de beaucoup d'autres paramètres de vie des femmes, comme leurs habitudes de consommation d'eau par exemple. Il est également très subjectif et la notion d'envie fréquente d'uriner ou non dépend de l'interprétation de chacune.

Les hématuries en revanche ne semblent pas plus présentes dans le groupe E puisque la différence n'est pas statistiquement significative. Ce n'est pas un symptôme particulièrement évoqué non plus dans la littérature.

L'analyse de ces données nous permet donc de constater qu'un ensemble de symptômes paraît caractéristique de l'endométriose. Nos résultats sont confirmés par les données de la littérature avec les « 5D » classiquement décrits : dysménorrhée, dyschésie, dysurie, dyspareunie et douleurs pelviennes chroniques. On retrouve aussi un ensemble douloureux important avec 72 % des patientes se situant à au moins 8 sur l'échelle de la douleur, contre 24 % seulement chez les femmes non atteintes : cela représente une proportion trois fois plus importante. Ces douleurs sont souvent chroniques et impactent la qualité de vie.

3.4.2.3. Impact sur la qualité de vie

Les impacts de ces douleurs sur la qualité de vie sont multiples, que ce soit dans la vie professionnelle ou sociale. Ces données sont effectivement retrouvées dans la littérature.

- **Difficultés scolaires et professionnelles**

Dans notre étude, les difficultés mineures telles que l'inconfort pendant les règles sont retrouvées dans les deux populations mais les difficultés majeures sont réellement plus présentes dans le groupe E. L'absentéisme et la nécessité d'arrêts maladie sont

retrouvés chez 37 % des patientes, ce qui représente une contrainte pour elles mais également un coût non négligeable pour les entreprises et la sécurité sociale. Certaines ont même évoqué avoir dû quitter leur travail à cause des douleurs trop invalidantes et cela peut représenter une vraie difficulté pour les adolescentes ou jeunes femmes encore scolarisées. La fatigue liée aux règles plus importante dans le groupe E (94 % contre 69 %) peut aussi expliquer ces difficultés rencontrées. Il faut cependant garder en tête que la fatigue est une notion très subjective.

- **Vie sociale**

La vie sociale est également fortement impactée. Elle l'est déjà dans le groupe NE puisque 33 % des femmes ressentent une réticence à sortir de chez elles pendant leurs règles, ce qui n'est pas négligeable. Ce pourcentage passe à 71 % dans le groupe E, ce qui témoigne d'une réelle différence. Cet impact est très souvent rapporté dans les témoignages et sur les groupes de soutien. Les patientes ont également insisté sur ce point au travers de leurs réponses où certaines décrivaient « un enfermement social » ou encore « une incompréhension de la part des autres ». Le cercle vicieux peut alors apparaître très rapidement et isoler totalement certaines patientes qui ne savent plus vers qui se tourner.

- **Impact sur le couple**

Enfin, nous avons observé un impact important sur le couple et la vie intime des patientes. Les dyspareunies sont bien décrites dans la littérature et sont souvent dues à une atteinte des ligaments utéro – sacrés. C'est 85 % du groupe E qui évoque une diminution du nombre de rapports, une appréhension ou des douleurs. Ces douleurs pendant les rapports sont ressenties par plus de 50 % du groupe aux fréquences « toujours » et « souvent ». Certaines femmes évoquent ainsi « n'avoir quasiment plus de vie sexuelle » ou « avoir développé du vaginisme ».

La différence est significative avec la population générale dont 39 % évoque un impact. Ce pourcentage paraît cependant élevé pour une population globalement beaucoup moins douloureuse mais cette question semble avoir été mal comprise dans ce groupe. En effet, nous avons eu quelques réponses libres de femmes précisant qu'elles n'avaient pas de rapport pendant leurs règles, et que cela impactait par conséquent leur vie intime, sans notion de douleurs. Cela expliquerait ce pourcentage élevé, qui

englobe les réponses avec une diminution du nombre de rapports cochée mais non due à la présence de douleurs.

On comprend facilement avec cette étude que l'impact des douleurs ressenties par les patientes résonne sur plusieurs plans, avec des difficultés physiques mais aussi professionnelles et sociales. Le retentissement sur leur quotidien est majeur et affecte les moments les plus intimes.

Si cela n'est pas une nouveauté concernant cette pathologie, les questions se tournent plutôt vers le soulagement de ces douleurs qui n'est visiblement pas optimal et la place que le pharmacien pourrait prendre dans la prise en charge des patientes.

3.4.3 Place du pharmacien dans la prise en charge

Nous avons pu voir dans cette étude que 95 % du groupe E et 65 % du groupe NE sont sujets aux dysménorrhées aux fréquences « souvent » ou « toujours ». Plusieurs femmes évoquent « avoir grandi en pensant que c'était normal » ou encore « avoir appris récemment être atteinte d'endométriose mais je pensais avant que c'était normal ». Les dysménorrhées et leurs conséquences ne doivent plus être banalisées. Celles – ci sont un sujet fréquent au comptoir, le pharmacien a donc toute sa place dans la prise en charge.

3.4.3.1. Encadrement de la délivrance d'antidouleurs

Le pharmacien a premièrement un rôle à jouer au niveau des différents traitements rencontrés dans les dysménorrhées et l'endométriose, avec notamment la délivrance d'antidouleurs.

En effet, la majorité du groupe E est au – dessus de 8 sur l'échelle de la douleur et le groupe NE est aussi majoritairement au – dessus de 6. D'après l'étude, plus de 90 % des femmes atteintes d'endométriose et plus de 70 % de la population générale consomment des AINS, que ce soit sur prescription ou de leur propre initiative. Cette consommation augmente parallèlement à la douleur ressentie. Pourtant, seulement 13 % du groupe E et 37 % du groupe NE estiment être totalement soulagé. Cela pose des questions sur l'efficacité des antidouleurs et sur les modalités de prise. On remarque effectivement que 25 % des patientes avec endométriose et 46 % du groupe contrôle consomment des AINS sans prescription médicale, on peut alors se demander si les posologies et précautions d'emploi sont correctement respectées. Cela signifie

également que le pharmacien peut représenter le seul professionnel de santé auquel certaines femmes vont s'adresser, et le seul qui pourrait effectuer un suivi régulier. Et pourtant, seulement 16 % du groupe E et 5 % du groupe NE confient avoir évoqué leurs douleurs pendant les règles avec un pharmacien.

Toutes ces informations indiquent que le pharmacien peut jouer un rôle réellement important dans la prise en charge des dysménorrhées. Il est de son devoir de faire preuve d'empathie, de questionner les patientes sur leurs douleurs, de donner les informations et conseils nécessaires lors de la délivrance d'AINS et autres antidouleurs, et de détecter les patientes présentant des symptômes avec un retentissement important.

3.4.3.2. Détection des patientes susceptibles d'être atteintes

Nous avons voulu rechercher quelle proportion du groupe NE serait susceptible d'être touché par l'endométriose. Pour cela, nous avons repris tous les signes évocateurs discutés précédemment :

- Les 4 symptômes principaux, à savoir dysménorrhées, douleurs dans le bas du dos, ménorragies et dyschésies, aux fréquences « souvent » et « toujours » → 3,5 % du groupe NE (78 femmes)
- Douleur égale ou supérieure à 8 sur l'échelle de douleur → 25,5 % (539 femmes)
- Impact sur la vie sexuelle et douleurs à la pénétration profonde → 9 % (199 femmes)
- Consommation AINS systématique → 15,5 % (344 femmes)
- Atteinte pathologie auto-immune → 6 % (131 femmes)
- Atteinte d'un membre de la famille → 4,5 % (101 femmes)
- Difficultés majeures dans la vie professionnelle → 25,5 % (562 femmes)
- Réticence à sortir de chez soi → 22% (484 femmes)

Les écarts entre les différentes caractéristiques sont variables mais quand on en associe plusieurs, il ressort par exemple que pour les femmes présentant les quatre principaux

symptômes, la plupart ont des douleurs égales ou supérieures à 8 (59 femmes) ainsi qu'un impact sur la vie sexuelle (45 femmes), la vie sociale et professionnelle. Il apparaît que ce n'est pas un seul signe qu'il faut rechercher mais un ensemble de facteurs concordants avec les données caractéristiques de l'endométriose. La fatigue n'a pas été évoquée car jugée trop subjective pour constituer un élément fiable.

Ainsi, si l'on suit cette piste, on peut analyser la population générale en relevant les caractéristiques principales de l'endométriose :

Nombre de caractéristiques	Nombre de femmes	%	Effectifs cumulés
0	377	17 %	100 %
1	370	17 %	83 %
2	371	17 %	66 %
3	321	15 %	49 %
4	280	13 %	34 %
5	205	9 %	22 %
6	119	5 %	12 %
7	95	4 %	7 %
8	33	2 %	3 %
9	15	1 %	1 %
10	3	0 %	0 %
11	4	0 %	0 %

Tableau 19 - Analyse population NE

On trouve alors que 12% des femmes éprouvent six ou plus des onze caractéristiques statistiquement plus présentes dans la population atteinte d'endométriose. Ainsi, cela confirme que si une caractéristique n'est pas pathognomique de l'endométriose, un ensemble de symptômes peut amener à réfléchir sur l'état de santé de la personne. La question qui se pose alors est de savoir à partir de combien de caractéristiques il faut s'interroger et engager des recherches. Ici, il y a une diminution importante du nombre de femmes concernées entre cinq et sept caractéristiques. On peut noter que dans cette analyse, tous les signes sont pondérés de la même façon alors qu'ils ne représentent peut-être pas tous la même importance. Cela n'est cependant probablement pas un problème puisqu'un ensemble de six symptômes ou plus paraît tout de même évocateur.

3.4.3.3. Orientation et prise en charge des patientes susceptibles d'être atteintes

Une fois les patientes susceptibles d'être atteintes détectées, le pharmacien pourra les orienter vers les professionnels de santé, structures ou canaux de communication adéquats pour une prise en charge adaptée :

- Gynécologues et médecins sensibilisés à l'endométriose
- Centres de référence dédiés à l'endométriose (un seul existe à Rouen pour le moment mais d'autres projets à Marseille et à Nice sont en cours)
- Associations de patientes
- Groupes de soutien en ligne

Les groupes de soutien sont à conseiller tout de même avec une mise en garde, les échanges avec d'autres patientes peuvent se révéler enrichissants et permettre de sortir de la solitude, mais représentent aussi une source d'informations parfois non contrôlées. Les associations de patientes peuvent alors représenter une alternative intéressante puisqu'elles proposent des réunions d'informations réunissant des professionnels de santé et des patientes avec qui il est ensuite possible d'échanger.

Il est primordial pour le pharmacien d'orienter avec empathie les patientes et d'être présent pour répondre à leurs éventuelles questions.

3.4.3.4. Prise en charge des patientes touchées par l'endométriose

Cette prise en charge passe tout d'abord par l'encadrement de la délivrance des traitements médicamenteux décrits dans le chapitre précédent, que ce soient les AINS, autres antalgiques, COC, progestatifs ou agonistes de la GnRH.

En ce qui concerne la prise en charge de la douleur, il est retrouvé dans cette étude que les femmes atteintes d'endométriose consomment à la fois des AINS, des antidouleurs variés pour 45 % d'entre elles et se tournent vers des médecines alternatives pour 60 % d'entre elles. Dans tous les cas, la majeure partie des femmes ne ressent qu'un soulagement partiel de ces différentes douleurs. De plus, il n'y a pas de grande différence en termes de soulagement des thérapies conventionnelles par rapport aux autres thérapies utilisées.

Le rôle du pharmacien et des professionnels de santé est alors de sensibiliser les patientes aux moyens existants d'améliorer leur qualité de vie sans se restreindre aux traitements médicamenteux, qui présentent des risques d'effets indésirables sans apporter forcément un soulagement supérieur. Ils font partie intégrante de la prise en charge et ce manque d'efficacité peut être lié à une mauvaise utilisation mais si les thérapies complémentaires permettent de diminuer la consommation d'anti-inflammatoires par exemple, cela diminue également le risque d'usage non approprié. De plus, aborder ces alternatives permet au pharmacien de renforcer le lien de confiance avec les patientes. Elles sont en effet une majorité à se tourner vers ces alternatives avec ou sans l'avis d'un professionnel de santé, l'implication du pharmacien pourrait donc leur permettre d'être plus sereines et d'avoir quelqu'un vers qui se tourner en cas d'interrogation. Certaines thérapies peuvent être conseillées ou encadrées par le pharmacien telles que la phytothérapie, l'aromathérapie, l'homéopathie, ou encore l'électrostimulation. D'autres ne font pas partie de son domaine de compétences mais sont intéressantes à connaître et conseiller, telles que l'ostéopathie, l'acupuncture, la pratique du yoga, la consultation d'un psychologue, la maîtrise de l'alimentation, etc.

Le pharmacien peut également instaurer un suivi avec les patientes touchées, en suivant l'évolution de la douleur ressentie à l'aide d'une échelle de la douleur et de la qualité de vie en utilisant le questionnaire EHP – 5.

L'implication du partenaire représente un soutien important pour les femmes touchées. En effet, cela concerne le couple et le conjoint a un réel rôle à jouer dans l'accompagnement de la prise en charge. Il peut être pertinent si les patientes le souhaitent de les encourager à venir avec leur partenaire ou avec un proche pour améliorer la compréhension de l'entourage et développer le soutien intime dont elles ont besoin.

3.4.4 Limites de l'étude et difficultés rencontrées

Notre étude souffre de plusieurs limites et nous avons également rencontré certaines difficultés.

La première difficulté rencontrée lors de cette étude, et qui tempère l'application d'un questionnaire en officine, est le **faible nombre de questionnaires relevés par cette voie.**

Nous en avons en effet relevé moins d'une dizaine au total par le biais des officines et du service de gynécologie. Cela peut être dû à un manque de communication de notre part entraînant un manque d'implication des officinaux. Le temps demandé pour remplir un questionnaire et la volonté d'assurer un anonymat rendaient l'application assez difficile en officine. Ceci est cependant à nuancer car le temps de l'étude et les besoins ont été considérablement réduits suite à l'engouement autour du questionnaire en ligne, nous n'avons pas eu réellement besoin des réponses en officine pour obtenir une population conséquente. Cette expérience nous a permis de nous rendre compte que pour être applicable à l'officine, un questionnaire nécessiterait d'être plus court, plus percutant, et plus ciblé.

En ce qui concerne le questionnaire, le premier biais est un **biais de recrutement**. Il a en effet été diffusé via l'association EndoFrance, le service de gynécologie du CHU de Grenoble et par des associations de patientes. Le recrutement de femmes atteintes d'endométriose a donc pu être beaucoup plus important que dans la population totale. Ce sont des patientes impliquées dans leur maladie, possiblement parce qu'elles souffrent plus que d'autres qui seraient atteintes mais dont le retentissement serait moindre. Il est ainsi possible que les réponses du groupe E soient sur – estimées par rapport à la population totale touchée par l'endométriose. Cette hypothèse est possible mais l'endométriose se caractérisant par la présence de douleurs importantes, la différence serait certainement négligeable. D'autre part, l'utilisation des réseaux sociaux implique une population jeune donc notre population n'est pas représentative de la population générale ou de la population que l'on rencontre en officine. Cela ne représente cependant pas forcément une difficulté dans notre étude parce que l'on s'intéresse essentiellement à la détection des patientes susceptibles d'être atteintes, qui sont donc plutôt jeunes. Ce biais de recrutement nous a ainsi permis finalement de recruter une population plus ciblée et adaptée à ce que l'on souhaitait étudier.

Le questionnaire souffre ensuite d'un **biais d'interprétation**. En effet, nous avons volontairement inclus un certain nombre d'items à réponse ouverte afin d'enrichir les résultats et permettre aux femmes de s'exprimer car le nombre de réponses espéré était d'environ deux – cent. Cela nous paraissait alors raisonnable et possible de traiter certaines réponses une à une. Nous en avons finalement récolté quinze fois plus et beaucoup de femmes ont utilisé ces réponses ouvertes, ce qui était très intéressant et enrichissant mais a également rendu l'exploitation des résultats très chronophage. Les

réponses ouvertes ont donc été regroupées par mots – clés ou selon notre interprétation, qui ne correspondait peut – être pas à ce que les femmes ont voulu exprimer.

Nous nous sommes également rendu compte que certaines questions ont été mal interprétées, et donc mal formulées au départ malgré de nombreuses relectures. Cela concerne principalement la question de l'impact sur la vie sexuelle dans le groupe NE dont nous avons parlé plus haut. D'autres questions n'offraient pas des réponses assez précises, ce qui a rendu les résultats ininterprétables. C'est le cas de la question sur la contraception, où nous ne pouvions pas déterminer si la « prise de pilule » concernait un progestatif ou un COC, ni sur quelle durée ils étaient pris. De même pour la question sur l'infertilité, beaucoup ont utilisé la case libre pour répondre mais sans être assez précises pour que l'on puisse regrouper les réponses par un item similaire. Enfin, nous avons fait l'erreur de laisser libre le champ de réponse sur les catégories socio – professionnelles et nous avons donc récolté une multitude de métiers parfois difficiles à classer. Nous aurions dû proposer les différentes catégories et laisser les patientes se placer elles – mêmes pour que le résultat soit interprétable.

Certaines questions impliquent un **biais de mémorisation**, comme la question sur l'âge des premières menstruations ou sur la date d'apparition des symptômes pour les femmes atteintes qui nous permettait de calculer le délai diagnostic. Les données peuvent être considérées comme interprétables parce qu'elles font référence à des événements assez marquants, le début d'apparition des symptômes correspondant souvent à l'apparition des premières règles, mais sont à prendre avec précaution.

Enfin, **certaines réponses ont pu être sous – estimées**. De nouveaux items ont été créés lorsqu'une idée commune se dégageait de plusieurs réponses. Même si le questionnaire a été évalué avant diffusion afin d'éviter ce type de biais, certaines femmes ont par exemple placé la chaleur topique (item non présent dans les réponses types proposées) dans la catégorie « autre produit contre la douleur » et d'autres dans la catégorie « médecine alternative ». L'analyse de ces éléments cités spontanément par de nombreuses personnes aurait pu être intéressante mais ce sont des réponses probablement sous – estimées comme elles ne faisaient pas partie des propositions. Cela représente un certain biais mais ne concerne que certaines réponses qui ne changent pas le sens de notre analyse principale, telles que l'utilisation de chaleur

topique ou de diverses thérapies alternatives (plantes chinoises, taï chi, alimentation, etc.).

3.4.5 Conclusion

Les résultats de cette étude nous auront ainsi permis de répondre en grande partie aux objectifs. Nous avons effectivement pu identifier un ensemble de symptômes évocateurs de l'endométriose et mesurer leur impact sur la vie des patientes, même si certaines données n'ont pas pu être exploitées. Cela nous amène vers la construction d'un questionnaire qui pourrait servir d'outil pour détecter plus rapidement les patientes susceptibles d'être atteintes, et ainsi contribuer à réduire le délai diagnostic trop important de l'endométriose.

3.4.6 Ouvertures et propositions

3.4.5.1. Sensibilisation et information

Au – delà de la mission d'orientation du pharmacien, celui – ci a aussi une mission de sensibilisation de la population. En effet, si autant de femmes souffrent en silence, c'est aussi par ignorance. Des campagnes de santé publique tendent de plus en plus à faire connaître cette pathologie qu'est l'endométriose. Le pharmacien d'officine pourrait aussi jouer un rôle de diffusion d'informations.

Des moyens simples peuvent être mis en place dans les officines :

- Toute officine possède des vitrines qui peuvent servir à exposer des informations
- Des flyers aux comptoirs sont déjà distribués pour diverses raisons et pourraient être un vecteur d'information
- Certaines officines possèdent des écrans dans la surface de vente

La visualisation d'informations par ces différents moyens pourrait ainsi susciter de l'intérêt chez certaines personnes, que ce soit pour elles ou pour des personnes de leur entourage. De plus, le pharmacien étant présent dans l'officine, il est à même de répondre aux différentes questions et cela peut être une bonne voie pour engager le dialogue.

Afin que cela soit visuel et attractif, une planche illustrée pourrait être un support pratique et utilisable par les officines, telle que l’affiche ci – après réalisée avec l’aide d’une graphiste. Elle reprend les principaux signes évocateurs d’endométriose retrouvés dans notre étude et dans la littérature.

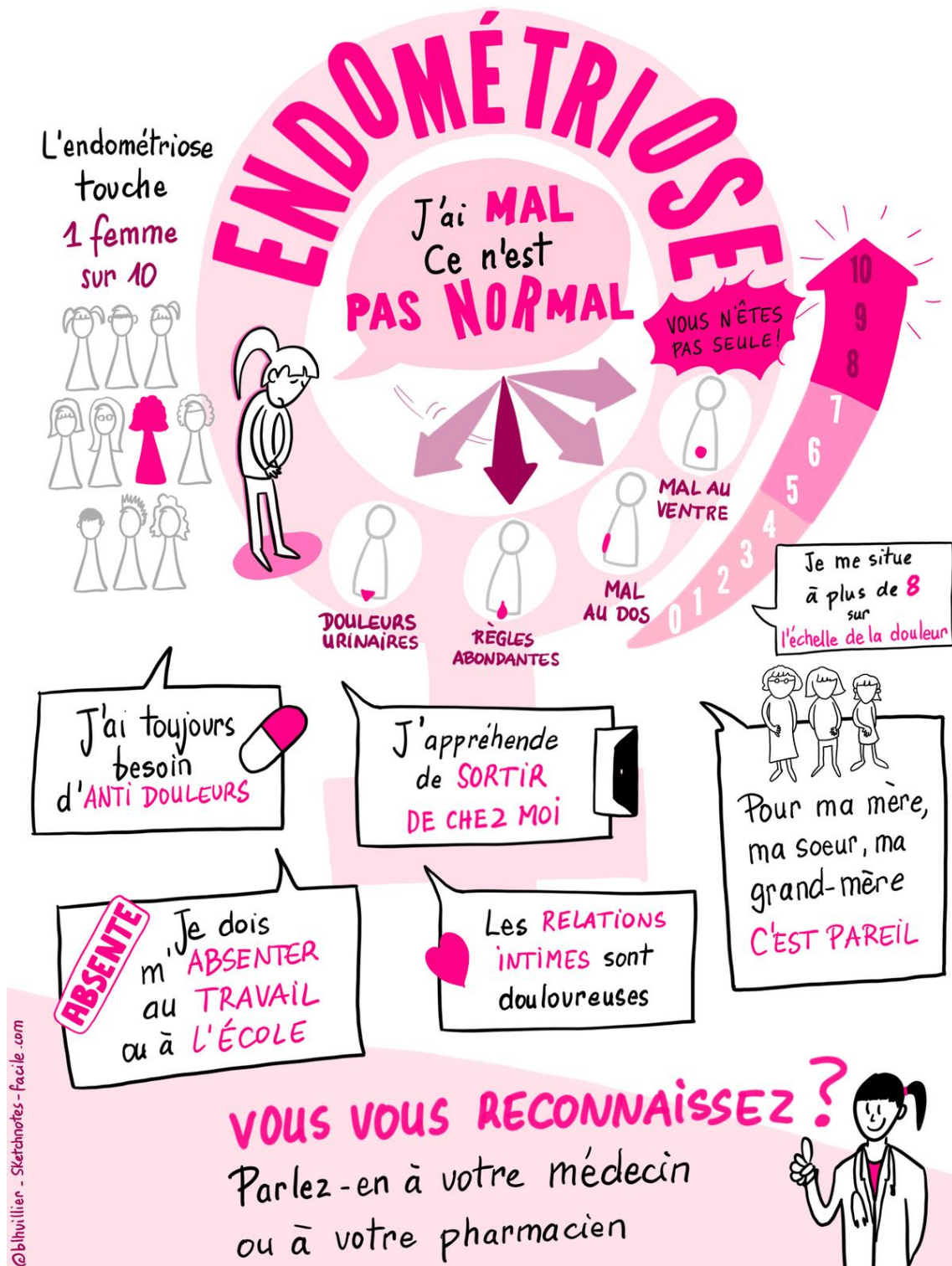


Figure 50 - Affiche d'information sur l'endométriose

3.4.5.2. Mise en place d'un questionnaire

La piste d'un questionnaire simple et multifactoriel sur la base de ces caractéristiques paraît être pertinent à l'officine pour la détection des femmes susceptibles d'être atteintes. L'idée ne serait évidemment pas que le pharmacien d'officine pose un diagnostic puisque cela ne fait pas partie de son cadre de compétences. L'objectif serait ainsi que les femmes souffrant de ces différents symptômes puissent s'appuyer sur un professionnel de santé empathique et en mesure de les orienter vers d'autres professionnels compétents dans le domaine. L'endométriose toucherait en effet jusqu'à une femme sur dix, qui ne consulte pas forcément mais qui se retrouvera certainement face à un pharmacien à un moment donné. De plus, le délai diagnostic dans notre étude est de 8,9 ans en moyenne, ce qui est confirmé par les données de la littérature annonçant 6 à 10 ans, cela représente une durée très longue pour les patientes qui souffrent pendant toutes ces années. L'investigation rapide lors de la délivrance d'AINS au comptoir paraît être un élément déterminant pour la détection des femmes susceptibles d'être atteintes. Cela pourrait être un premier pas vers une orientation plus précoce des femmes et une porte d'entrée pour amorcer une discussion.

D'après la HAS et les résultats de cette étude, les principaux symptômes devant amener à suspecter une endométriose et débiter des investigations sont :

- Des dysménorrhées intenses : évaluées par une intensité de 8 ou plus
- Des dyspareunies profondes
- Des douleurs à la défécation à recrudescence cataméniale
- Des signes fonctionnels urinaires à recrudescence cataméniale
- Un absentéisme fréquent
- Une résistance aux antalgiques de niveau 1
- La présence d'une infertilité

Or dans le questionnaire réalisé dans le cadre de cette étude, toutes ces questions sont évoquées. En procédant à quelques adaptations afin de ne conserver que les questions les plus pertinentes, des tests pourraient être menés pour adapter la pratique au comptoir. Par exemple, nous avons réalisé à partir de notre questionnaire un mini – test

de quelques questions donnant un score final. Il n'inclut pas de question sur la fertilité, les données n'étaient pas exploitables dans notre étude et cela permet de s'adresser à toutes les femmes et jeunes femmes. Ce questionnaire est à destination des pharmaciens, qui pourraient l'utiliser lorsque plusieurs symptômes évocateurs sont mentionnés par la patiente pendant une discussion autour d'une demande d'AINS par exemple. Il n'est pas destiné à être rempli directement par les patientes, ce qui explique les termes techniques utilisés, mais à ouvrir le dialogue et servir de trame.

Endométriose : questionnaire d'aide à la détection

Une case en gras cochée équivaut à un score de 1

						Score associé
1. Avez – vous régulièrement les symptômes suivants ? (Peu importe la durée)						
	Jamais	Rarement	De temps en temps	Souvent	Toujours	
- Dysménorrhées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1
- Dyspareunies	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1
- Dyschésies cataméniales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1
- Dysuries cataméniales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1
- Règles abondantes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1
2. A combien estimez – vous votre douleur sur cette échelle ?						
						1
3. Si vous prenez des antalgiques de palier I, sont – ils efficaces ?				<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	1
4. Ces douleurs ont – elles un impact :				Non	Oui	
- Sur votre vie professionnelle ou scolaire ? (<i>absentéisme</i>)				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1
- Sur votre vie sociale ? (<i>réticence à sortir de chez soi</i>)				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1
- Sur votre vie sexuelle ? (<i>appréhension, diminution des rapports</i>)				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1
5. Êtes – vous atteinte par une maladie auto – immune ?				<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	1
6. Un membre de votre famille est – il atteint d'endométriose ?				<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	1
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> <p>→ Pour un total > 6, orientez la patiente vers d'autres professionnels de santé pour une investigation plus poussée</p> </div>						<div style="border: 1px solid black; width: 50px; height: 30px; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> Total </div>

Figure 51 - Exemple de questionnaire de détection

Dans la même optique que les bilans de médication pour les personnes âgées, on peut même envisager un processus en relation avec le médecin traitant afin d'optimiser la prise en charge des patientes.

Conclusion

Les dysménorrhées et l'endométriose sont fréquentes dans la population féminine. Si certaines dysménorrhées ont un traitement curatif, pour les autres formes et pour l'endométriose le traitement est en grande partie symptomatique et dans l'optique d'éviter l'évolution de la pathologie sans toutefois la guérir. Cependant, l'étude réalisée montre que quel que soit le traitement ou la thérapie alternative utilisée, le soulagement est très rarement suffisant.

Notre étude montre également, en corrélation avec les données de la littérature, que ces pathologies portent atteinte à la femme dans sa globalité en engendrant douleurs physiques et psychiques avec une altération de la qualité de vie. Au – delà des douleurs récurrentes et invalidantes, cela engendre un handicap professionnel, social mais aussi plus intime avec une altération de la vie sexuelle. C'est pourquoi la prise en charge de ces femmes se doit d'être globale en intégrant ces différentes dimensions. Dans cette optique, une approche pluridisciplinaire est nécessaire ainsi qu'une bonne collaboration entre professionnels de santé tout en préservant l'intimité de la patiente.

Une autre problématique est le délai diagnostique, notamment dans l'endométriose. Ceci engendre une prise en charge tardive et certains dommages corporels sont déjà bien présents. Il n'existe actuellement pas de facteurs pronostiques permettant une détection plus précoce ou désignant une cible de la population à dépister systématiquement. Les femmes atteintes de dysménorrhées consomment cependant quasiment toutes des anti – inflammatoires que ce soit sur prescription ou de leur propre chef. La pharmacie d'officine paraît donc être un passage obligatoire dans la prise en charge.

La piste d'un questionnaire aidant à détecter les femmes susceptibles d'être atteintes d'endométriose paraît ainsi être une possibilité à explorer pour améliorer la détection précoce. Sans parler de diagnostic, amorcer une discussion avec les femmes concernées et les orienter vers un professionnel de santé adapté est une première étape vers un accompagnement global. Le rôle du pharmacien est ainsi essentiel dans le parcours de soin des patientes atteintes de dysménorrhées, particulièrement dans un contexte où le métier évolue pour donner plus de place aux actions de santé publique et à la coopération interprofessionnelle.

Bibliographie

2. L. Drake R, Wayne Vogl A, Mitchell AWM. Gray's anatomie pour les étudiants. 3ème éd. Elsevier Masson ; 2015.
3. N. Marieb E, Hoehn K. Anatomie et physiologie humaines. Adaptation 8ème éd américaine. Pearson ; 2010.
4. Bouchet A, Cuilleret J. Anatomie topographique descriptive et fonctionnelle, tome 4, l'abdomen, la région rétro - péritonéale, le petit bassin, le périnée. 2e éd. Editions Masson ; 1991.
5. Tortora GJ, Derrickson B. Principes d'anatomie et de physiologie. 4e éd. De Boeck ; 2007.
12. Chapron C, Benhamou D, Belaish-Allart J, Dubuisson J. La douleur en gynécologie. Editions Arnette ; 1996.
17. Lachowsky M, Winaver D. Aspects psychosomatiques de la consultation en gynécologie. Editions Masson ; 2007.
22. Huiles essentielles, le guide pratique. Rebelle santé. 2016 ; Hors – série n°17.
23. Strobel S. Mes astuces et conseils de pharmacienne. Editions Eyrolles ; 2016.
27. Vibes J. Guide de la douleur. 1ère éd. Editions Estem ; 2001.
59. Nisolle M, Alvarez ML, Colombo M, Foidart JM. Pathogenèse de l'endométriose. Gynécologie Obstétrique & Fertilité. 2007 ; 35 : 898 – 903.
61. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. The Lancet. Novembre 2004 ; 364 : 1789 - 99.
88. Piasco F. L'alimentation anti-endométriose. 1ère éd. Testez éditions ; 2017.
106. Charvet C. Endométriose : quand l'endomètre ose être ailleurs. Cahiers de biothérapie. Mars 2014 ; 240 : 40-44.
107. Jacquet M, Laurent N. La phytothérapie à l'officine : connaître mieux pour dispenser mieux, enquêtes auprès du grand public et des pharmaciens officinaux « Maître de stage » de l'Isère et réalisation d'un CD-Rom d'apprentissage de la phytothérapie. Thèse de Doctorant d'Université de Pharmacie, Université de Grenoble, 2013.

Sitographie

1. AMELI. Douleurs lors des règles [modifié le 13 juillet 2018 ; consulté le 1 octobre 2018]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/regles-douloureuses/douleurs-regles>
6. Pfizer. [Image] Coupe sagittale du vagin. [Consulté le 19 septembre 2018]. Disponible sur : <https://www.pfizerpro.fr/condition/sante-de-la-femme/la-vulvo-vaginite-atrophique/physiopathologie-et-clinique>
7. CNGOF. Le cycle menstruel [modifié le 31 mai 2016 ; consulté le 14 janvier 2018]. Disponible sur : <http://www.cngof.fr/communiqués-de-presse/103-le-cycle-menstruel>

8. Sciences de la vie et de la terre. La reproduction, une fonction contrôlée par les hormones. [Consulté le 6 octobre 2018]. Disponible sur : http://eric.lacouture.free.fr/lycee/1ereES/cours_1ereES_ch1.htm
9. Lefebvre G, Pinsonneault O. Directive clinique de consensus sur la dysménorrhée primaire. JOGC. Décembre 2005 [consulté le 11 décembre 2017] ; N°169 : 1131-46. Disponible sur : <https://sogc.org/wp-content/uploads/2013/02/gui169FCPG0512F.pdf>
10. Pélissier Langbort C. Les dysménorrhées et leur traitement médical. Dans : CNGOF. Extrait des mises à jour en gynécologie médicale. 2005 [consulté le 11 décembre 2017]. Disponible sur : http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2005_GM_137_pelissier.pdf
11. Delphine Pouliquen-Secret. Fréquences des symptômes évoquant l'endométriозe dans la population générale et les implications sur la pratique clinique des médecins généralistes. 2013 [consulté le 24 février 2018]. Disponible sur : https://dumas.ccsd.cnrs.fr/file/index/docid/905586/filename/Pouliquen_Secret_Delphine.pdf
13. Bernardi M, Lazzeri L, Perelli F, Reis FM, Petraglia F. Dysmenorrhea and related disorders. F1000Res. 2017 [consulté le 5 septembre 2017] ; 6 : 1645. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5585876/>
14. P. Blondel Vende. La dysménorrhée de l'adolescente : à propos d'une enquête descriptive auprès de 907 lycéennes de l'agglomération rouennaise. 2014 [consulté le 14 septembre 2017]. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01109299/document>
15. Moroni C, Laurent B. Influence de la douleur sur la cognition. Psychol Neuropsychiatr Vieil. 1 mars 2006 [consulté le 20 octobre 2018] ; 4 (1) : 21-30. Disponible sur : https://www.jle.com/download/pnv-268044-influence_de_la_douleur_sur_la_cognition--W9m-zn8AAQEAAAC4dKmEAAAaH-a.pdf
16. VIDAL. Dysménorrhées - Prise en charge [modifié le 18 septembre 2018 ; consulté le 21 septembre 2018]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/recommandations/1713/dysmenorrhées/prise_en_charge/#com2-c02
18. VIDAL. Contraception - Traitements [modifié le 18 septembre 2018 ; consulté le 6 octobre 2018]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/recommandations/1626/contraception/traitements/#d1839e499>
19. SFEndocrino. Contraception [consulté le 23 février 2018]. Disponible sur : <http://www.sfendocrino.org/article.php?id=381#VI>
20. HAS. Fiche mémo contraception chez la femme à risque cardiovasculaire. Juillet 2013 [consulté le 20 octobre 2018]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-09/13e_version_contraception_cardiop1-220713.pdf
21. EurekaSanté par VIDAL. La phytothérapie dans le traitement des règles douloureuses [modifié le 15 novembre 2016 ; consulté le 16 août 2018]. Disponible sur : <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/sexualite-contraception/regles-douloureuses-dysmenorrhées.html>

24. Pattanittum P et al. Dietary supplements for dysmenorrhoea. Cochrane library. 2016 [consulté le 22 septembre 2018]. Disponible sur : <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002124.pub2/full>
25. Bidet M. Dysménorrhée de l'adolescente. Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie. 2013 [consulté le 16 août 2018] ; 15 : 6. Disponible sur : https://www.jle.com/download/mtg-298873-dysmenorrhée_de_l'adolescente--W9nJqn8AAQEAAFBiXcQAAAAO-a.pdf
26. Barnard K, Frayne SM, Skinner KM, Sullivan LM. Health Status among Women with Menstrual Symptoms. J Womens Health. 2003 [consulté le 14 septembre 2018] ; 12 (9) : 911 - 9. Disponible sur : <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/154099903770948140>
28. CHU Toulouse. Echelles d'auto évaluation. [Consulté le 24 février 2018]. Disponible sur : https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/clud_echelles_autoevaluations_douleur.pdf
29. COFEMER. Medical outcome study short form – 36. [Consulté le 26 février 2018]. Disponible sur : http://www.cofemer.fr/UserFiles/File/EHELLES%20ADULTES%20TOME%202_page75.pdf
30. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care. Juin 1992 [consulté le 26 février 2018] ; 30 (6) : 473-83. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1593914>
31. Panel P, Renouvel F. Prise en charge de l'endométriose : évaluation clinique et biologique. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. Avril 2007 [consulté le 3 mars 2018] ; 36 (2) : 119-28. Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/en/article/118047>
32. Renouvel F, Fauconnier A, Pilkington H, Panel P. Adaptation linguistique de l'endometriosis health profile 5 : EHP 5. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. Septembre 2009 10 [consulté le 26 février 2018] ; 38 (5) : 404-10. Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/en/article/224502>
33. CHU de Bouaké. [Image] Qu'est-ce que l'endométriose ? [Consulté le 27 septembre 2018]. Disponible sur : <http://www.chubouake.com/act-detail.php?e=3&ac=42>
34. Renouvel F, Panel P. Physiopathologie de l'endométriose. Pelvi-Périnéologie. 1 décembre 2009 [consulté le 12 août 2018] ; 4 (4) : 278-82. Disponible sur : https://www.researchgate.net/publication/225378699_Physiopathologie_de_l'endometriose
35. Brosens I, Benagiano G. Endometriosis, a modern syndrome. Indian J Med Res. 6 janvier 2011 [consulté le 12 août 2018] ; 133 (6) : 581. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3135985/>
36. Dr Carrabin. [Image] Chirurgie sur l'utérus et les annexes. [Consulté le 27 septembre 2018]. Disponible sur : <http://www.docteur-carrabin.fr/chirurgie-sur-luterus-et-les-annexes/>
37. HAS, CNGOF. Recommandations de bonne pratique - Prise en charge de l'endométriose – Argumentaire scientifique. Décembre 2017 [consulté le 27 août 2018].

Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-01/pris_en_charge_de_lendometriose_-_argumentaire.pdf

38. Terrosi P, Graesslin O. Endométriose : du signe clinique au diagnostic. Médecine Thérapeutique Médecine Reprod. 1 janvier 2007 [consulté le 27 août 2018] ; 9 (1) : 21-34. Disponible sur : https://www.jle.com/download/mtm-273168-endometriose_du_signe_clinique_au_diagnostic--W9nULX8AAQEAAE@t1fYAAAAA-a.pdf

39. Baram A, Bagan P, Danel C, Badia A, Riquet M. Endométriose pleurale : une présentation inhabituelle. Revue des maladies respiratoire. Septembre 2005 [consulté le 16 mai 2018] ; 22 (4) : 677-680. Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/rmr/article/157147>

40. Rousselot F, Liard-Meillon ME. Endométriose rénale. A propos d'un cas. Progrès en urologie. 1996 [consulté le 16 mai 2018] ; 6 : 936-939. Disponible sur : <http://www.urofrance.org/fileadmin/documents/data/PU/1996/PU-1996-00060936/TEXF-PU-1996-00060936.PDF>

41. INSERM. Endométriose. Novembre 2013 [consulté le 16 mai 2018]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/endometriose>

42. Béliard A, Foidart JM, Nisolle M. Endométriose : pourquoi se développe-telle ? Ref Gynecol Obstet. 2012 [consulté le 12 août 2018] ; 14 :1-4. Disponible sur : <https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/142313/1/Beliard%20A%20Ref%20en%20G%20et%20Obst.pdf>

43. HAS, CNGOF. Recommandation de bonne pratique - Prise en charge de l'endométriose – Méthode Recommandations pour la pratique clinique. Décembre 2017 [consulté le 16 mai 2018]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-01/prise_en_charge_de_lendometriose_-_recommandations.pdf

44. Guo S-W, Wang Y. The prevalence of endometriosis in women with chronic pelvic pain. Gynecol Obstet Invest. 2006 [consulté le 16 mai 2018] ; 62 (3) : 121-30. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16675908>

45. SOGC. Endométriose : diagnostic et prise en charge. JOGC. Juillet 2010 [consulté le 23 mars 2018] ; 32 (7). Disponible sur : <https://sogc.org/wp-content/uploads/2013/02/gui244CPG1007F1.pdf>

46. Audebert A. Adolescent. Endometriosis : review of clinical presentation and long-term issues. Médecine de la reproduction. 2013 [consulté le 12 août 2018] ; 15 (4). Disponible sur : https://www.jle.com/en/revues/mtg/e-docs/endometriose_de_ladolescente_revue_de_sa_presentation_clinique_et_des_enjeux_a_long_terme_298877/article.phtml?tab=texte

47. Stefansson H, Geirsson RT, Steinhorsdottir V, Jonsson H, Manolescu A, Kong A, et al. Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis. Hum Reprod. 1 mars 2002 [consulté le 12 août 2018] ; 17 (3) : 555-9. Disponible sur : <https://academic.oup.com/humrep/article/17/3/555/642154>

48. Bonocher CM, Montenegro ML, Rosa e Silva JC, Ferriani RA, Meola J. Endometriosis and physical exercises : a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol*. 6 janvier 2014 [consulté le 12 août 2018] ; 12 : 4. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3895811/>
49. Harris HR, Costenbader KH, Mu F, Kvaskoff M, Malspeis S, Karlson EW, et al. Endometriosis and the risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Nurses' Health Study II. *Ann Rheum Dis*. Juillet 2016 [consulté le 12 août 2018] ; 75 (7) : 1279-84. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4740245/>
50. Ribeiro MA, Scarano WR. Endocrine Disruptors in Endometriosis. *Global Journal of Medical Research*. 2016 [consulté le 12 août 2018] ; 16 (3). Disponible sur : https://globaljournals.org/GJMR_Volume16/4-Endocrine-Disruptors-in-Endometriosis.pdf
51. Upson K, Sathyanarayana S, De Roos AJ, Thompson ML, Scholes D, Dills R, et al. Phthalates and risk of endometriosis. *Environ Res*. Octobre 2013 [consulté le 12 août 2018] ; 126 : 91-7. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3905445/>
52. CHU Montpellier. [Image] Endométriose et fertilité. [Consulté le 11 novembre 2018]. Disponible sur : <http://www.chu-montpellier.fr/fr/chirurgie-gyneco-fonct/unite-de-chirurgie-gynecologique-fonctionnelle/endometriose/endometriose-et-fertilite/>
53. Renouvel F, Panel P. Scores et échelles de la douleur – Revue bibliographique. Dans : CNGOF. Extrait des mises à jour en gynécologie médicale. 2005 [consulté le 26 février 2018]. Disponible sur : http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2005_GM_017_panel.pdf
54. Musanda M, Bounaas S, Duval J, Cousin A. Endométriose : cause inhabituelle d'occlusion intestinale. *Journal de radiologie*. Mai 2000 [consulté le 27 août 2018] ; 81 (5) : 538-541. Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/en/article/122913>
55. Campin L, Borghese B, Marcellin L, Santulli P, Bourret A, Chapron C. Troubles fonctionnels urinaires liés à l'endométriose profonde et à son traitement : revue de la littérature. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. Juin 2014 [consulté le 27 août 2018] ; 43 (6) : 431-42. Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/en/article/899824>
56. Dupas C, Christin-Maitre S. Quelles nouveautés sur l'endométriose ? *Annales d'endocrinologie*. Septembre 2008 [consulté le 24 septembre 2018] ; 69 : 53-56. Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/en/article/186939>
57. Centre Liégeois d'Endométriose. [Image] Reflux menstruel. [Consulté le 27 septembre 2018]. Disponible sur : <http://www.endometrioseliege.be/>
58. Van Der Linder PJQ. Theories on the pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod*. 1996 [consulté le 26 février 2018] ; 11 (3) : 53. Disponible sur : <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.508.5535&rep=rep1&type=pdf>
59. Carpinello OJ, Sundheimer LW, Alford CE, Taylor RN, DeCherney AH. Endometriosis. South Dartmouth (MA) : MDText. Mis à jour le 22 octobre 2017 [consulté le 26 septembre 2018]. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278996/>

61. Borghese B, Vaiman D, Ziegler D de, Chapron C. Endométriose et génétique : les gènes sont-ils responsables de la maladie ? Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction. Mai 2010 [consulté le 5 octobre 2018] ; 39 (3) : 196 – 207. Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/en/article/250688>
63. Poncelet C, Ducarme G. Prise en charge de l'endométriose : les bonnes pratiques de la cœlioscopie diagnostique. Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction. Avril 2007 [consulté le 28 août 2018] ; 36 (2) : 135 – 140. Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/en/article/118049>
64. HAS, CNGOF [En ligne]. [Image] Stratégie diagnostique devant des symptômes douloureux pelviens chroniques. Décembre 2017 [consulté le 16 mai 2018]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-01/prise_en_charge_de_lendometriose_-_demarche_diagnostique_et_traitement_medical_-_fiche_de_synthese.pdf
65. Fritel X. HAS. Endométriose : vers une prise en charge individualisée. 22 janvier 2018 [consulté le 28 octobre 2018]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2822066/fr/endometriose-vers-une-prise-en-charge-individualisee
66. Korsia – Meffre S. VIDAL. Diagnostic et prise en charge de l'endométriose : nouvelles recommandations de la HAS et du CNGOF. 22 janvier 2018 [consulté le 21 septembre 2018]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/actualites/22546/diagnostic_et_prise_en_charge_de_l_endometriose_nouvelles_recommandations_de_la_has_et_du_cngof/
67. NICE. Endometriosis : diagnosis and management. Septembre 2017 [consulté le 21 septembre 2018]. Disponible sur : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng73/chapter/Recommendations#pharmacological-pain-management>
68. VIDAL. MIRENA 52 mg (20 µg/24 heures). Mis à jour le 5 juin 2018 [consulté le 6 octobre 2018]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/mirena-11071.htm>
69. VIDAL. DECAPEPTYL LP 11,25 mg. Mis à jour le 5 avril 2018 [consulté le 6 octobre 2018]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/Medicament/decapeptyl_lp_11_25_mg_pdre_solv_p_susp_inj_lp_im_sc-4810.htm
70. VIDAL. ENANTONE LP 11,25 mg. Mis à jour le 18 septembre 2019 [consulté le 6 octobre 2018]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/Medicament/enantone_lp_11_25_mg_spher_sol_lp_p_us_parenter_im_sc-6069.htm
71. VIDAL. GONAPEPTYL 3,75 mg. Mis à jour le 18 octobre 2018 [consulté le 6 octobre 2018]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/Medicament/gonapeptyl_3_75_mg_pdre_solv_p_susp_inj_lp_en_seringue_preremplie-19147.htm

72. VIDAL. SYNAREL 0,2 mg/dose sol p pulv nasale. Mis à jour le 15 janvier 2018 [consulté le 6 octobre 2018]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/Medicament/synarel_0_2_mg_dose_sol_p_pulv_nasal-15903.htm
73. VIDAL. VISANNE 2 mg cp. Mis à jour le 21 décembre 2017 [consulté le 6 octobre 2018]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/visanne-98291.htm>
74. La Santé des Femmes et Style de Vie. [Image] La laparoscopie pour traiter l'endométriome. [Consulté le 27 septembre 2018]. Disponible sur : <https://www.women-info.com/fr/endometriose-laparoscopie>
75. HAS, CNGOF. Prise en charge de l'endométriome – Traitement chirurgical et fertilité. Décembre 2017 [consulté le 24 septembre 2018]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-01/prise_en_charge_de_l'endometriose_-_traitement_chirurgical_et_fertilite_-_fiche_de_synthese.pdf
76. Dr Safia Taieb. [Image] Exploration de la cavité abdominale. [Consulté le 8 octobre 2018]. Disponible sur : <http://www.dr-safia-taieb.tn/specialites/chirurgie/chirurgie-endoscopique/coelioscopie/>
77. Golfier F, Sabra M. Prise en charge chirurgicale de l'endométriome. Avril 2007 [consulté le 26 septembre 2018] ; 36 (2) : 162-172. Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/en/article/118052>
78. HAS, CNGOF. Prise en charge de l'endométriome – Traitement chirurgical et fertilité. Décembre 2017 [consulté le 26 septembre 2018]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-01/prise_en_charge_de_l'endometriose_-_traitement_chirurgical_et_fertilite_-_fiche_de_synthese.pdf
79. CNGOF. Prise en charge de l'infertilité associée à l'endométriome. 2006 [consulté le 26 septembre 2018]. Disponible sur : http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/PURPC_15.HTM#6
80. Pouly J-L, Canis M, Velemir L, Brugnion F, Rabischong B, Botchorichvili R, et al. La stérilité par endométriome. Avril 2007 [consulté le 26 septembre 2018] ; 36 (2) : 151-161. Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/en/article/118051>
81. Centre FIV Algérie. [Image] Etapes de la fécondation in vitro (FIV). [Mis à jour le 21 juillet 2017, consulté le 27 septembre 2018]. Disponible sur : <http://www.sterilite-algerie.com/index.php/etapes-de-la-fecondation-in-vitro-fiv/>
82. Grynberg M, Benard J. Préservation de la fertilité et endométriome : quand le médical côtoie le sociétal. Décembre 2015 [consulté le 26 septembre 2018] ; 43 (12) : 759-760. Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/en/article/1019663>
83. SFDO. L'ostéopathie, définition selon la réglementation française. [Mis à jour le 19 juillet 2016 ; consulté le 26 septembre 2018]. Disponible sur : <https://www.osteopathe-syndicat.fr/definition-osteopathie>
84. SFDO. L'ostéopathie, définition selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). [Mis à jour le 19 juillet 2016, consulté le 26 septembre 2018]. Disponible sur : <https://www.osteopathe-syndicat.fr/osteopathie-definition-oms>

85. HAS. Polyarthrite rhumatoïde : aspects thérapeutiques hors médicaments et chirurgie – aspects médico-sociaux et organisationnels. Mars 2007 [consulté le 3 octobre 2018]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recos_pr_non_med_071018.pdf
86. AMELI. Effectuer une cure thermale : formalités et prise en charge. 4 juin 2018 [consulté le 3 octobre 2018]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/remboursements/rembourse/cure-thermale/cure-thermale>
87. Gonçalves AV, Barros NF, Bahamondes L. The Practice of Hatha Yoga for the Treatment of Pain Associated with Endometriosis. *J Altern Complement Med.* 21 novembre 2016 ; 23 (1) : 45-52. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27869485>
88. Zhu X, Hamilton KD, McNicol ED. Acupuncture pour la douleur associée à l'endométriose. *Cochrane systematic review.* 7 septembre 2011 [consulté le 8 octobre 2018]. Disponible sur : [/fr/CD007864/acupuncture-pour-la-douleur-associee-a-lendometriose](https://www.cochrane.org/fr/CD007864/acupuncture-pour-la-douleur-associee-a-lendometriose)
90. CNRD. Psychologie et douleur. [Consulté le 26 septembre 2018]. Disponible sur : <https://www.cnr.fr/IMG/pdf/ladouleurquestions4DOULEUR-PSYCHOLOGIE.pdf>
91. CHU Grenoble Alpes. Centre de la douleur. [Mis à jour le 22 mai 2017 ; consulté le 27 septembre 2018]. Disponible sur : <https://www.chu-grenoble.fr/content/centre-de-la-douleur>
92. SFETD. La prise en considération de la dimension psychologique des patients douloureux. Mars 2013. [Consulté le 27 septembre 2018]. Disponible sur : http://www.sfetd-douleur.org/sites/default/files/u3/cahier_sfetd_n1_-_mars_2013.pdf
93. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, Nardone F de C, Nardone C de C, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity : a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril.* Août 2011 [consulté le 12 août 2018] ; 96 (2) : 366-373. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3679489/>
94. Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I, et al. The burden of endometriosis : costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum Reprod Oxf Engl.* Mai 2012 [consulté le 12 août 2018] ; 27 (5) : 1292-9. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22422778>
95. EndoFrance : Association Française de lutte contre l'Endométriose. [Consulté le 26 septembre 2018]. Disponible sur : <http://www.endofrance.org/>
96. Association ENDOmind France. [Consulté le 6 septembre 2017]. Disponible sur : <https://www.endomind.org>
97. Ensemble contre l'endométriose. [Consulté le 26 septembre 2018]. Disponible sur : <http://www.ensemblecontrelendometriose.fr/>
98. Mon Endométriose Ma Souffrance. [Consulté le 26 septembre 2018]. Disponible sur : <https://www.mon-endo-ma-souffrance.fr/>

99. Association Karuk'endo. [Consulté le 8 octobre 2018]. Disponible sur : <https://www.facebook.com/karukeraendometriose/>
100. EndoFrance. La HAS inscrit l'endométriose à son plan de travail 2016-2017. [Mis à jour le 17 mai 2018 ; consulté le 22 septembre 2018]. Disponible sur : <http://www.endofrance.org/nos-actions/endofrance-ministere-affaires-sociales-sante/has-inscrit-lendometriose-plan-travail-2016-2017/>
101. EndoFrance. Le projet de création de centres dédiés à l'endométriose. [Mis à jour le 22 mai 2018 ; consulté le 13 octobre 2018]. Disponible sur : <https://www.endofrance.org/nos-actions/centres-experts-dedies-lendometriose/>
102. RESEUDO. [Consulté le 13 octobre 2018]. Disponible sur : <https://www.resendo.fr>
103. CHU de Montpellier. Mieux vivre avec l'endométriose. [Consulté le 22 septembre 2018]. Disponible sur : <http://www.chu-montpellier.fr/fr/chirurgie-gyneco-fonct/unite-de-chirurgie-gynecologique-fonctionnelle/endometriose/vivre-avec-lendometriose/>
104. CNGOF. Projet ENDOCAP - Protocole d'étude. [Consulté le 6 septembre 2017]. Disponible sur : <http://www.cngof.fr/recherche-clinique/protocoles-d-etude/124-projet-endocap>
105. Centre Liégeois d'Endométriose. Tableau 1 : le score AFSR de l'endométriose. [Consulté le 27 août 2018]. Disponible sur : <https://www.endometrioseliege.be/fr/Quelles-sont-les-etapes-d-evolution-de-la-maladie/L-endometriose>

Annexes

Annexe 1 - Phytothérapie adaptée aux dysménorrhées (107)

Plante	Partie active	Effet	Contre-indications
Gattilier <i>Vitex agnus-castus</i>	Baies Sommités fleuries	Progestérone-like	ATCD cancer hormono-dépendant
Actée grappe noire <i>Actea racemosa</i>	Rhizome	Œstrogène-like	ATCD cancer-hormono-dépendant
Fenouil doux <i>Foeniculum vulgare</i> <i>var. dulce</i> Miller	Fruits Racines	Antispasmodique	Allergie aux apiacées / anéthole
Saule blanc <i>Salix alba</i>	Ecorce de tige	Présence de dérivés salicylés	Allergie aux salicylés / AINS, grossesse, asthme, gastrites / ulcères, syndrome de Reyes
Curcuma <i>Curcuma longa</i>	Rhizome	Action anti-inflammatoire	Calculs biliaires Hépatopathies
Camomille allemande <i>Matricaria recutita</i>	Capitule floral	Anti-inflammatoire	Allergie aux astéracées
Onagre <i>Oenothera biennis</i>	Graines (huile)	Acides gras à l'origine de la synthèse de prostaglandines	Grossesse
Achillée millefeuille <i>Achilea millefolium</i>	Sommités fleuries	Emménagogue	Grossesse, enfants

Annexe 2 - Huiles essentielles adaptées aux dysménorrhées (22)

Huile essentielle	Utilisation	Posologie	Précautions d'emploi	Propriétés
Basilic <i>Ocimum basilicum</i>	Topique	Dilution max 20% dans une huile végétale, massage de l'abdomen	CI femme enceinte CI enfants < 6 ans	Antioxydant Antispasmodique Antalgique
Bergamote <i>Citrus bergamia</i>	Topique	Dilution dans une huile végétale, massage de l'abdomen	Photosensibilisant CI femme enceinte	Antispasmodique Apaisante
Cyprès <i>Cupressus sempervirens</i>	Bain Per os	5 gouttes dans une base, peut être associé au genévrier, sauge sclarée et laurier noble, rester 15min max 1 à 2 gouttes 2 fois par jour sur un support	CI femme enceinte / allaitante CI cancer hormono-dépendant	Action sur la circulation
Estragon <i>Artemisia dracuncululus</i>	Per os Topique	1 goutte sur un support neutre Dilution dans une huile végétale, en massage sur la zone douloureuse	CI femme enceinte Dermocaustique pure	Antispasmodique
Hélichryse <i>Helichrysum italicum</i>	Bain Topique	20 gouttes dans une base de bain, rester 15 min max Dilution dans une huile végétale, en massage sur la zone douloureuse	CI femme enceinte Usage interne sur avis médical	Anti-inflammatoire Action sur la circulation
Laurier Noble <i>Laurus nobilis</i>	Per os	1 goutte 2 fois par jour sur un support	CI femme enceinte	Antalgique Antispasmodique
Lavandes <i>L. latifolia</i> <i>L. angustifolia</i> <i>L. hybrida abrialis</i>	Topique	Dilution dans une huile végétale, en massage sur la zone douloureuse	CI femme enceinte Déconseillé avec anticoagulant	Relaxante Antispasmodique
Sauge sclarée <i>Salvia sclarea</i>	Topique	Dilution dans une huile végétale, en massage sur la zone douloureuse	CI femme enceinte / allaitante CI cancer hormono-dépendant CI enfant < 12 ans	Activité œstrogène-like Antispasmodique

Annexe 3 - Homéopathie adaptée aux dysménorrhées (23)

Souche	Indication
Sepia officinalis 9 CH	Menstruations douloureuses
Actaea racemosa 5 CH	Douleurs du bas-ventre
Caulophyllum thalictroïdes 5 CH	Douleurs utérines de type crampes + règles peu abondantes
Colocynthis 9 CH	Douleurs spasmodiques améliorées par la position "pliée en deux"
Arnica montana 9 CH	Flux abondant

Au cours des quatre dernières semaines, combien de fois, du fait de votre endométriose...

PARTIE 1

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
Avez-vous éprouvé des difficultés à marcher à cause des douleurs ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous eu l'impression que vos symptômes réglaient votre vie ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous eu des changements d'humeur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous eu l'impression que les autres ne comprenaient pas ce que vous enduriez ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous eu l'impression que votre apparence avait changée ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

PARTIE 2

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
Avez-vous été incapable d'assurer des obligations professionnelles à cause des douleurs ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous trouvé difficile de vous occuper de votre (vos) enfant(s) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vous êtes vous sentie inquiète à l'idée d'avoir des rapports à cause de la douleur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous eu le sentiment que les médecins pensaient que c'était dans votre tête ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous été déçue parce que le traitement ne marchait pas ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vous êtes vous sentie déprimée face à l'éventualité de ne pas avoir d'enfants ou d'autres enfants ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Annexe 5 - Classification ASRM (105)

Lésions péritonéales	Superficielles	Profondes
< 1 cm	1	2
1 à 3 cm	2	4
> 3 cm	4	6
Lésions ovariennes	Superficielles	Profondes
Ovaire droit		
< 1 cm	1	4
1 à 3 cm	2	16
> 3 cm	4	20
Ovaire gauche		
< 1 cm	1	4
1 à 3 cm	2	16
> 3 cm	4	20
Adhérences	Vélamenteuses	Denses
Ovaire droit		
< 1/3	1	4
1/3 à 2/3	2	8
> 2/3	4	16
Ovaire gauche		
< 1/3	1	4
1/3 à 2/3	2	8
> 2/3	4	16
Trompe droite		
< 1/3	1	4*
1/3 à 2/3	2	8*
> 2/3	4	16

Trompe gauche		
< 1/3	1	4*
1/3 à 2/3	2	8*
> 2/3	4	16
Oblitération du Douglas	Partielle	Totale
	4	40
Stade I	Minime	1-5
Stade II	Modérée	6-15
Stade III	Moyenne	16-40
Stade IV	Sévère	>41

Annexe 6 - Classification FOATI (53)

Facteurs principaux	0	1	2	3
F (foyer-péritoneal) Diamètre cumulé	Sans lésion	< 1cm	1 à 5 cm	< 5 cm ou profond
O (endométriome ovarien) Mesuration par échographie ou autre imagerie [®]	Sans lésion	< 1 cm	1-5 cm	< 5 cm ou bilatéral
A (adhérence) avant toute lyse [®]	Sans lésion	Mobilité trompe et ovaire conservée	Conservation partielle mobilité trompe et/ou ovaire	Absence mobilité trompe et/ou ovaire
T (trompe = HSG ou autre) ^{**}	Sans lésion	Occlusion partielle (proximale ou distale)	Occlusion totale d'un côté + partielle de l'autre	Occlusion totale, bilatérale et permanente
I (inflammation) ^{**}	Hypervascularisation, Saignement au contact + si > 50 % de lésions rouges, sinon –			
C.D.S (cul-de-sac)	Sans lésion	Lésions superficielles des ligaments utéro-sacrés	Lésions profondes des ligaments utéro-sacrés	Septum recto-vaginal
Autres : E (intestina) U (urinaires)				
[®] Ajouter D, G si lésions unilatérales ou très asymétriques ^{**} Facteurs additionnels				

Annexe 7 - Souches homéopathiques indiquées dans l'endométriose (106)

Souche	Indications
Sabina 7 ou 9CH	Règles abondantes Douleurs lombo-sacrées violentes, du sacrum au pubis, irradiant aux cuisses
Folliculinum 15 ou 30CH	Améliorer l'hyperoestrogénie
Thuja occidentalis 15CH	Dyspareunie, défécation douloureuse Infiltration tissulaire Endométriose essentiellement gauche
Nitricum acidum 9 ou 15CH	Affections chroniques et profondes avec inflammation et tendance aux hémorragies Intéressant dans les localisations rares de l'endométriose (périnée, col, vagin)
Causticum 9CH	Adhérences, fibrose

Questionnaire : Les douleurs pendant les règles

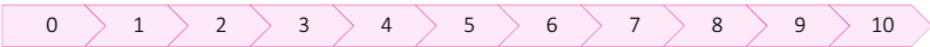
Présentation

1. **Âge** : _____ **Poids (kg)** : _____ **Taille (m)** : _____
2. **Métier** : _____
3. **Nombre d'enfants** : _____
4. **Nombre de grossesses** (incluant IVG, fausse couche, ...) : _____
5. **Âge d'apparition des premières règles** : _____
6. **Utilisez-vous un moyen de contraception ?**
 Non Pilule en continu sans règles Pilule avec règles Stérilet au cuivre Stérilet hormonal Implant Autre : _____

Ressenti physique

7. **Pendant la période des règles, avez-vous de manière régulière les symptômes suivants ? (peu importe la durée)**
Pour chacun, cocher la case se rapprochant le plus de ce que vous ressentez.

	Jamais	Rarement	De temps en temps	Souvent	Toujours
- Douleurs dans le bas du ventre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Douleurs dans le bas du dos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Règles abondantes ou hémorragiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Douleur à la défécation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Saignements anaux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Envie fréquente d'uriner	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Infection urinaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Douleur en urinant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Saignements en urinant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. **Concernant les douleurs liées aux règles (peu importe la durée) :**
 - A combien estimez-vous votre douleur sur cette échelle ? (0 = pas de douleur, 10 = impossibilité de se lever)



 - Au cours de votre vie, avez-vous constaté une modification de ces douleurs ?
 Non Atténuation avec le temps Augmentation avec le temps Atténuation avec la prise de contraceptif
 Augmentation avec la prise de contraceptif Autres : _____
 - D'après vous ces douleurs sont : Insignifiantes Normales Psychologiques Dues à une maladie
 - Ressentez-vous des douleurs en dehors des règles, toujours au même moment du cycle menstruel ?
 Non Oui Je prends un contraceptif supprimant les règles
9. **Les symptômes cités dans les questions précédentes ont-ils un impact sur votre vie sexuelle ? (pendant ou en dehors des règles)**
 Pas de partenaire Pas de symptômes Pas d'impact Diminution du nombre de rapports Appréhension Autre : _____
10. **Ressentez-vous des douleurs lors de la pénétration vaginale profonde pendant un rapport sexuel ?**
 Pas de rapport Jamais Rarement De temps en temps Souvent Toujours

Vécu pendant les règles

11. Ressentez-vous une fatigue importante ? Oui Non

12. La période de règles a-t-elle déjà engendré des difficultés scolaires ou professionnelles ?

Non Absentéisme Arrêt maladie Position assise difficile Incommodation/mal-être Autre : _____

13. La période de règles a-t-elle déjà engendré des contraintes sociales ?

Non Réticence à certaines activités Réticence à sortir de chez soi Autre : _____

14. Avez-vous déjà parlé avec quelqu'un de vos douleurs ?

Pas de douleurs/ douleurs minimales Partenaire Famille/amis Médecin Pharmacien

Je n'ose pas Je n'en ai pas envie/ ce n'est pas important Autre : _____

Médicaments et suivi médical

15. Consommez-vous des anti-inflammatoires pendant vos règles ? (ex : Ibuprofène, ADVIL®, NUROFEN®, ANTADYS®)

Jamais Rarement De temps en temps Souvent Toujours

Si oui → Cela soulage-t-il vos douleurs ? Non Soulagement modéré Plus aucune douleur

16. Sont-ils prescrits par votre médecin ? Non concernée Non Oui

17. Prenez-vous autre chose pour calmer la douleur ? Non concernée Antalgique (ex : Paracétamol, DOLIPRANE®, DAFALGAN®, EFFERALGAN®) Antispasmodique (SPASFON®) Autre (plantes, huile essentielle, homéopathie) : _____

Si oui → Cela soulage-t-il vos douleurs ? Non Soulagement modéré Plus aucune douleur

18. Avez-vous recours à des médecines alternatives pour soulager la douleur ?

Pas de douleur Non Acupuncture Hypnose Sophrologie Ostéopathie Autre : _____

Si oui → Cela soulage-t-il vos douleurs ? Non Soulagement modéré Plus aucune douleur

19. Êtes-vous atteinte de diabète, psoriasis, sclérose en plaque, polyarthrite rhumatoïde, fibromyalgie ou d'une autre maladie auto-immune ? Non Oui : _____

20. Un membre de votre famille est-il atteint d'une maladie gynécologique ?

Non Endométriose Cancer gynécologique Autre : _____

21. Êtes-vous atteinte (antérieurement, actuellement ou en recherche) d'une maladie gynécologique ? Non Oui : _____

Si oui → Date de début d'apparition des symptômes : _____

Date du diagnostic : _____

22. Avez-vous ou avez-vous eu des difficultés à concevoir un enfant ?

Non concernée Pas de difficulté Essais depuis plus d'un an Recours à la PMA Autre : _____

Merci beaucoup d'avoir pris le temps de participer !

Madame, Mademoiselle,

Actuellement en fin d'études pour devenir Docteurs en Pharmacie, nous réalisons une thèse portant sur les douleurs survenant pendant les règles. L'étude concerne les femmes **de plus de 18 ans, non ménopausées et n'ayant pas subi d'opération visant à enlever l'utérus.**

Si vous êtes concernées, nous sollicitons votre aide via un rapide questionnaire afin d'obtenir des informations représentatives et justes. L'objectif est de le remplir une seule fois par personne, le plus sincèrement possible. N'hésitez pas à vous adresser à l'équipe officinale si vous avez des questions.

Ce questionnaire est anonyme et les informations personnelles contenues ne seront utilisées qu'à des fins d'étude.

Nous vous remercions pour votre participation,

Marie Ageron et Clémence Birckener

Vous n'avez pas le temps de le remplir aujourd'hui ?

Laissez-nous votre adresse mail sur la fiche disponible et nous vous enverrons la version à remplir en ligne !

Questionnaire : Explications

La pochette contient :

- 1 fiche d'explications
- 1 flyer plastifié d'explication destiné aux patientes
- 1 fiche mails pour celles qui n'ont pas le temps ou préfèrent répondre chez elles
- Des questionnaires (recto-verso)
- Nos coordonnées collées sur l'intérieur de la pochette

Vous avez aussi à disposition une boîte de recueil des questionnaires. Celle-ci peut être placée devant les comptoirs avec le flyer plastifié ou en back office suivant la place disponible, ce sera alors à vous de mettre les questionnaires remplis à l'intérieur.

Le flyer fait office d'explication pour les patientes. Il faut vérifier qu'elles l'ont bien compris et recueillir leur consentement oral.

But de la thèse en cas de questions :

Cette étude vise in fine à mettre en avant le rôle du pharmacien comme acteur de proximité et professionnel de santé dans la prise en charge des douleurs pendant les règles. En effet, ces douleurs sont souvent minimisées et les femmes ne trouvent pas forcément d'interlocuteur même s'il y a une pathologie sous-jacente.

Points à rappeler aux patientes :

- Conditions d'exclusion (<18 ans, ménopausées, hystérectomie)
- Anonymat garanti
- Rapide à remplir (< 5 minutes)
- Possibilité de le remplir en ligne en laissant son mail (envoi dans la semaine)
- Recto-verso

Merci, et n'hésitez pas à nous appeler si besoin !

Questionnaire : Les douleurs pendant les règles

Madame, Mademoiselle,

Actuellement en fin d'études pour devenir Docteurs en Pharmacie, nous réalisons une thèse portant sur les douleurs survenant pendant les règles. L'étude concerne les femmes de plus de 18 ans, non ménopausées et n'ayant pas subi d'opération visant à enlever l'utérus.

Si vous êtes concernées, nous sollicitons votre aide via un rapide questionnaire afin d'obtenir des informations représentatives et justes. L'objectif étant de le remplir une seule fois par personne, le plus sincèrement possible. Il contient 22 questions et nécessite entre 5 et 10 minutes. N'hésitez pas à nous adresser un message si vous avez des questions (mail : these.pharmacie.endo@gmail.com).

Ce questionnaire est anonyme et les informations personnelles contenues ne seront utilisées qu'à des fins d'étude.

Nous vous remercions pour votre participation,

Marie Ageron et Clémence Birckener

NB : Si vous avez déjà rempli ce questionnaire en version papier distribué dans certaines pharmacies, merci de ne pas répondre à nouveau.

Explications

Le questionnaire se divise en quatre parties : la première s'intéresse aux informations générales vous concernant, la deuxième à votre ressenti physique pendant les règles, la troisième à votre vécu pendant cette période et la dernière aux médicaments que vous utilisez.

SUIVANT

Page 1 sur 5

*Obligatoire

I. Présentation

1 - Quel est votre âge ? *

Votre réponse

Quel est votre poids ? (en kg) *

Votre réponse

Quelle est votre taille ? (en cm) *

Votre réponse

2 - Quel métier exercez-vous ? *

Votre réponse

Madame, Mademoiselle,

Actuellement en fin d'études pour devenir Docteurs en Pharmacie, nous réalisons une thèse portant sur les douleurs survenant pendant les règles. L'étude concerne les femmes **de plus de 18 ans, non ménopausées et n'ayant pas subi d'opération visant à enlever l'utérus.**

Si vous êtes concernées, nous sollicitons votre aide via un rapide questionnaire afin d'obtenir des informations représentatives et justes. L'objectif est de le remplir une seule fois par personne, le plus sincèrement possible. N'hésitez pas à nous adresser un message si vous avez des questions (mail : these.pharmacie.endo@gmail.com).

Ce questionnaire est anonyme et les informations personnelles contenues ne seront utilisées qu'à des fins d'étude.

Nous vous remercions pour votre participation,

Marie Ageron et Clémence Birckener

*Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes*



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

DYSMENORRHÉES ET ENDOMÉTRIOSE

PARCOURS DE SOINS ET PRISE EN CHARGE A L'OFFICINE

**ÉTUDE COMPARATIVE ENTRE UNE POPULATION TOUCHÉE PAR
L'ENDOMÉTRIOSE ET UN GROUPE CONTRÔLE**

RÉSUMÉ : Les dysménorrhées et l'endométriose sont des pathologies féminines touchant une importante partie de la population.

Si les origines des dysménorrhées varient, celles de l'endométriose ne sont pas encore totalement élucidées. La prise en charge du symptôme principal qu'est la douleur repose sur les anti – inflammatoires et antalgiques de palier I. Cependant, une prise en charge multidisciplinaire et précoce est essentielle afin d'améliorer l'impact sur la qualité de vie engendré par ces pathologies.

Le pharmacien d'officine a toute sa place dans la prise en charge de par son rôle de professionnel de santé de proximité et le suivi des différents traitements mis en place. En effet, si les médecines conventionnelles sont essentielles, les thérapies alternatives ont aussi leur rôle dans la gestion de la douleur au quotidien et nécessitent d'être encadrées.

L'étude comparative proposée dans cette thèse met en avant un ensemble de symptômes plus présents dans le groupe atteint d'endométriose, soit 876 femmes, que dans la population non – atteinte étudiée, soit 2193 femmes. Elle met aussi en évidence un fort impact sur la qualité de vie et est en adéquation avec les données de la littérature sur les facteurs potentiels entrants en compte dans l'endométriose. Au vu de ces résultats, un rapide questionnaire reprenant les principaux symptômes a été imaginé afin de faciliter l'orientation des femmes à l'officine et ainsi un diagnostic plus précoce de la pathologie.

MOTS CLÉS : dysménorrhée, endométriose, étude, officine

FILIÈRE : Officine

THÈSE SOUTENUE PAR : AGERON Marie et BIRCKENER Clémence

TITRE :

DYSMENORRHÉES ET ENDOMÉTRIOSE
PARCOURS DE SOINS ET PRISE EN CHARGE À L'OFFICINE

ÉTUDE COMPARATIVE ENTRE UNE POPULATION TOUCHÉE PAR
L'ENDOMÉTRIOSE ET UN GROUPE CONTRÔLE

CONCLUSION :

Les dysménorrhées et l'endométriose sont fréquentes dans la population féminine. Si certaines dysménorrhées ont un traitement curatif, pour les autres formes et pour l'endométriose le traitement est en grande partie symptomatique et dans l'optique d'éviter l'évolution de la pathologie sans toutefois la guérir. Cependant, l'étude réalisée montre que quel que soit le traitement ou la thérapie alternative utilisée, le soulagement est très rarement suffisant.

Notre étude montre également, en corrélation avec les données de la littérature, que ces pathologies portent atteinte à la femme dans sa globalité en engendrant douleurs physiques et psychiques avec une altération de la qualité de vie. Au – delà des douleurs récurrentes et invalidantes, cela engendre un handicap professionnel, social mais aussi plus intime avec une altération de la vie sexuelle. C'est pourquoi la prise en charge de ces femmes se doit d'être globale en intégrant ces différentes dimensions. Dans cette optique, une approche pluridisciplinaire est nécessaire ainsi qu'une bonne collaboration entre professionnels de santé tout en préservant l'intimité de la patiente.

Une autre problématique est le délai diagnostic, notamment dans l'endométriose. Ceci engendre une prise en charge tardive et certains dommages corporels sont déjà bien présents. Il n'existe actuellement pas de facteurs pronostiques permettant une détection plus précoce ou désignant une cible de la population à dépister systématiquement. Les femmes atteintes de dysménorrhées consomment cependant quasiment toutes des anti – inflammatoires que ce soit sur prescription ou de leur propre chef. La pharmacie d'officine paraît donc être un passage obligatoire dans la prise en charge.

La piste d'un questionnaire aidant à détecter les femmes susceptibles d'être atteintes d'endométriose paraît ainsi être une possibilité à explorer pour améliorer la détection précoce. Sans parler de diagnostic, amorcer une discussion avec les femmes concernées et les orienter vers un professionnel de santé adapté est une première étape vers un accompagnement global. Le rôle du pharmacien est ainsi essentiel dans le parcours de soin des patientes atteintes de dysménorrhées, particulièrement dans un contexte où le métier évolue pour donner plus de place aux actions de santé publique et à la coopération interprofessionnelle.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 15/11/18

LE DOYEN

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Pr. Michel SÈVE

Pr.

Diane GADIN-RIBUOT

