HAL
open science

Enquête sur la prise en charge des douleurs liées à l'endométriose et la place des alternatives thérapeutiques en Bretagne en 2019-2020

Maëva Moulin

▶ **To cite this version:**

Maëva Moulin. Enquête sur la prise en charge des douleurs liées à l'endométriose et la place des alternatives thérapeutiques en Bretagne en 2019-2020. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03252403

HAL Id: dumas-03252403

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03252403

Submitted on 7 Jun 2021

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.

N° d'ordre : **ANNÉE 2020**

THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

Maëva MOULIN

Enquête sur la prise en charge des douleurs liées à l'endométriose et la place des alternatives thérapeutiques en Bretagne en 2019 - 2020

Thèse soutenue à Rennes
le 25 septembre 2020

devant le jury composé de :

Sophie TOMASI
Pharmacien HDR, Professeur de pharmacognosie à l'UFR de Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université de Rennes 1
Présidente de thèse

Valérie LECUREUR
Docteur en Sciences, Professeur de physiologie à l'UFR de Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université de Rennes 1
Directrice de thèse

Sophie TARIEL
Docteur en pharmacie, Pharmacien d'officine à la Pharmacie Saint Hélier
Examinateur

Claire – Marie ROGER
Docteur en gynécologie et obstétrique, Praticien à la Clinique Mutualiste La Sagesse
Examinateur

Liste des enseignants de l'université

Listes des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (2019 – 2020) :

PROFESSEURS

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
BOUSTIE	**Joël**	X	HDR	
DONNIO	**Pierre Yves**	*X*	HDR	X
FAILI	**Ahmad**		HDR	
FARDEL	**Olivier**	X	HDR	X
FELDEN	**Brice**	X	HDR	
GAMBAROTA	**Giulio**		HDR	
GOUGEON	**Anne**	*X*	HDR	
LAGENTE	**Vincent**	X	HDR	
LE CORRE	**Pascal**	X	HDR	X
LORANT (BOICHOT)	**Elisabeth**		HDR	
MOREL	**Isabelle**	X	HDR	X
PORÉE	**François Hugues**	X	HDR	
SERGENT	**Odile**	*X*	HDR	
SPARFEL-BERLIVET	**Lydie**	*X*	HDR	
TOMASI	**Sophie**	*X*	HDR	
VAN DE WEGHE	**Pierre**		HDR	
VERNHET	**Laurent**	X	HDR	

PROFESSEURS ASSOCIES

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
BUREAU	**Loïc**	X		
DAVOUST	**Noëlle**	X		

PROFESSEURS EMERITES

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
CILLARD	**Josiane**	X	HDR	
GUILLOUZO	**André**		HDR	
URIAC	**Philippe**	X	HDR	

MAITRES DE CONFERENCE

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
ABASQ-PAOFAI	**Marie-Laurence**			
ANINAT	**Caroline**	X	HDR	
AUGAGNEUR	**Yoann**		HDR	
BEGRICHE	**Karima**			
BOUSARGHIN	**Latifa**		HDR	
BRANDHONNEUR	**Nolwenn**			
BRUYERE	**Arnaud**	*X*		
BUNETEL	**Laurence**	*X*		
CHOLLET-KRUGLER	**Marylène**	*X*		
COLLIN	**Xavier**	*X*		
CORBEL	**Jean-Charles**	*X*	HDR	

DELALANDE	Olivier			
DELMAIL	David		HDR	
DION	Sarah	X		
DOLLO	Gilles	X	HDR	
GICQUEL	Thomas	X		
GILOT	David		HDR	
GOUAULT	Nicolas		HDR	
HITTI	Eric			
JEAN	Mickaël	X		
JOANNES	Audrey			
LECUREUR	Valérie		HDR	
LE FERREC	Eric	X		
LE GALL-DAVID	Sandrine			
LE PABIC	Hélène			
LEGOUIN GARGADENNEC	Béatrice			
LOHEZIC-LE DEVEHAT	Françoise	X	HDR	
MARTIN-CHOULY	Corinne		HDR	
NOURY	Fanny			
PINEL-MARIE	Marie-Laure			
PODECHARD	Normand			
POTIN	Sophie	X		X
RENAULT	Jacques	X	HDR	
ROUILLON	Astrid			

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE (AHU)

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
AUTIER	Brice	X		X
BACLE	Astrid	X		X
BOUVRY	Christelle	X		X
MENARD	Guillaume	X		X

ATER

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
KOWOUVI	Koffi	X		

LRU

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
AFONSO	Damien			
BELLAMRI	Nessrine	X		
GUILLORY	Xavier			

Remerciements

Au Professeur Sophie TOMASI, merci d'avoir accepté d'être le président de ce jury.

Au Docteur Valérie LECUREUR, un grand merci pour votre soutien, votre réactivité, vos conseils avisés et éclairés et votre accompagnement pour la rédaction de cette thèse.

Au Docteur Sophie TARIEL, merci pour votre accompagnement quotidien, vos connaissances transmises et votre sensibilité dans l'accompagnement du patient qui me tiennent à cœur.

Au Docteur Claire – Marie ROGER, merci pour votre aide et votre réactivité, sans vous, l'enquête n'aurait pas pu être distribuée au sein de la Clinique Mutualiste La Sagesse.

Aux patientes que je remercie d'avoir participé à mon enquête. Merci aux diverses structures (CHU, La Sagesse, EndoFrance, Pharmacie…) d'avoir diffusé mon questionnaire.

A mon mari, Jean-Baptiste, qui a toujours su m'accompagner et m'épauler tout au long de mon parcours. Sans toi, je ne serai pas la personne que je suis aujourd'hui. Un grand merci pour ton écoute, tes conseils bienveillants, ton amour, ta confiance et ta patience

Merci à bébé chat de m'avoir motivé dans la dernière ligne droite pour la rédaction de ma thèse. J'ai hâte de te rencontrer et de partager ensemble de beaux moments en famille !

A ma famille et plus particulièrement à maman et papa de m'avoir transmis la persévérance qui m'a permis d'aboutir dans mes études. Merci pour votre amour et pour votre confiance.
Mille merci à toi Priscille, ma petite sœur, pour ton aide dans la réalisation de ce travail et pour nos sessions révisions ensemble. Merci pour ta disponibilité et réactivité quand j'en avais besoin
Merci à mon frère Florian et sa femme Mandy pour vos encouragements dans mes études.

A ma belle-famille qui m'a toujours accompagné. Merci Maryse et René pour votre accueil lors des révisions dans la cellule et pour les nombreux repas chaleureux partagés ensemble.

Aux copines de pharmacie, de belles rencontres et amitiés tissées. Merci pour votre soutien, votre motivation, les journées BU, … sans oublier les soirées rennaises pour décompresser !! Vous êtes au top, assurément, l'avenir de la profession est entre de bonnes mains.

A toutes les personnes rencontrées ces dernières années et plus particulièrement à mes collègues, mes copines de première année, aux « gens biens », mes amis scouts … qui m'aident à grandir et à être la personne que je suis aujourd'hui. Merci !

Table des matières

Liste des enseignants de l'université 2
Remerciements 4
Table des figures 9
Tables des graphiques 10
Table des annexes 12
Liste des abréviations 13
Introduction 14
PARTIE 1 - Physiopathologie de l'endométriose 15
I.A. Définition et épidémiologie 15
I.A.1. Définition de la pathologie 15
I.A.2. Epidémiologie 16
I.A.3. Facteurs de risque et protecteur de l'endométriose 16
I.A.3.a. Facteurs intrinsèques 16
I.A.3.b. Facteurs extrinsèques 17
I.A.3.c. Synthèse des facteurs de risque et protecteurs de l'endométriose 18
I.B. Physiopathologie : 19
I.B.1. Mécanisme d'implantation des lésions endométriosiques 19
I.B.1.a. Les théories 19
I.B.1.a.i. La théorie principale : théorie de la régurgitation menstruelle 19
I.B.1.a.ii. Théorie de la métaplasie müllérienne 20
I.B.1.b. Les mécanismes moléculaires impliqués 20
I.B.2. Signes cliniques et symptômes 24
I.B.2.a. Variabilité du tableau clinique 24
I.B.2.b. Description des symptômes évocateurs 24
I.B.2.b.i. Les dysménorrhées 25
I.B.2.b.ii. Les dyspareunies 25
I.B.2.b.iii. Les signes fonctionnels digestifs 26
I.B.2.b.iv. Les signes fonctionnels urinaires 26
I.B.2.b.v. L'infertilité 27
I.B.3. Mécanisme et description de la douleur dans l'endométriose 28
I.B.3.a. Rappel définition générale de la douleur 28
I.B.3.b. Caractéristiques et mécanismes de la douleur dans l'endométriose 29

I.B.3.b.i. Douleur d'origine nociceptive 29
I.B.3.b.ii. Phénomène hyperalgésique 30
I.B.3.b.iii. Phénomène de sensibilisation centrale 31
I.B.3.c. Evaluation de la douleur dans l'endométriose 32
I.B.3.d. Conséquences de la douleur sur la qualité de vie 32
I.C. Diagnostic de la pathologie 33
I.C.1. Diagnostic de la pathologie 33
I.C.1.a. La démarche diagnostique clinique 34
I.C.1.b. Les examens diagnostics réalisés 35
I.C.2. Informations indispensables à délivrer lors du diagnostic 36
I.C.2.a. Relatives à la pathologie : Rôle du médecin 36
I.C.2.b. Relatives à l'accompagnement de la patiente 36
PARTIE II - Prise en charge de la douleur dans l'endométriose 38
II.A. Prise en charge thérapeutique de la douleur 38
II.A.1. L'impact des traitements hormonaux sur la douleur 38
II.A.1.a. Stratégie générale de la prise en charge hormonale de l'endométriose 38
II.A.1.b. Place des oestroprogestatifs dans la prise en charge de l'endométriose 40
II.A.1.c. Place des progestatifs dans la prise en charge de l'endométriose 43
II.A.1.d. Place des agonistes de la GnRH dans la prise en charge de l'endométriose 47
II.A.2. Les traitements antalgiques 50
II.A.2.a. Rappel sur la classification des antalgiques 50
II.A.2.b. Les antalgiques utilisés dans l'endométriose 51
II.A.2.b.i. Les antalgiques de palier I 51
II.A.2.b.ii. Les antalgiques de palier II 52
II.A.2.b.iii. Les antalgiques de palier III 53
II.A.2.b.iv. Les antalgiques utilisés dans les douleurs neuropathiques 53
II.A.3. Les nouvelles thérapeutiques 53
II.B. Les alternatives thérapeutiques complémentaires 56
II.B.1. Place des médecines alternatives dans l'endométriose 56
II.B.1.a. L'usage des alternatives thérapeutiques 56
II.B.1.b. Les alternatives thérapeutiques reconnues par la HAS 57
II.B.2. Utilisation de l'homéopathie dans l'endométriose 58
II.B.3. Utilisation de la phytothérapie dans l'endométriose 60

II.B.4. Les herbes chinoises 66
II.B.5. Utilisation de l'aromathérapie dans l'endométriose 67
II.B.6. La nutrition et la micronutrition 72
II.B.6.a. La nutrition ou les régimes alimentaires spécifiques dans l'endométriose. 72
II.B.6.b. La micronutrition dans l'endométriose 74
II.B.7. Techniques « physiques » antalgiques 75
II.B.7.a. Etat des lieux sur l'utilisation des alternatives « physiques » antalgiques utilisées dans l'endométriose 75
II.B.7.b. Bénéfices de l'activité physique 76
II.B.7.c. Bénéfices de l'acupuncture 77
II.B.7.d. Bénéfices de l'ostéopathie et de la kinésithérapie 77
II.B.7.e. Bénéfices de la neurostimulation transcutanée 78
II.B.7.f. Bénéfice des thérapies cognitivo-comportementales 78
II.B.7.g. Bénéfices des cures thermales 79
II.B.8. Exemples de spécialités commercialisées à l'officine dans l'endométriose 79
PARTIE III – Etat des lieux de l'utilisation des alternatives thérapeutiques dans la prise en charge de la douleur dans l'endométriose en Bretagne en 2019-2020 81
III.A. Objectifs de l'étude 81
III.B. Méthodologie 81
III.B.1. Réalisation de l'étude 81
III.B.2. Choix de la population cible 82
III.B.3. Présentation du questionnaire 83
III.B.4. Méthode utilisée pour l'analyse des résultats 83
III.C. Analyse des résultats et discussion 83
III.C.1. Description épidémiologique de l'échantillon 83
III.C.2. Etat des lieux de la prise en charge de la pathologie en Bretagne 85
III.C.2.a. Description des symptômes et de la douleur 85
III.C.2.b. Prise en charge chirurgicale de l'endométriose 89
III.C.2.c. Prise en charge hormonale de l'endométriose 91
III.C.2.d. Prise en charge antalgique de l'endométriose 95
III.C.3. Etats des lieux de l'utilisation des alternatives thérapeutiques complémentaires 99
III.C.4. L'absence d'utilisation d'alternatives thérapeutiques complémentaires 100
III.C.5. Description de l'utilisation des alternatives thérapeutiques complémentaires . 102

III.C.5.a. L'usage des alternatives thérapeutiques complémentaires dans l'endométriose....102

III.C.5.b. Evaluation de l'efficacité des alternatives thérapeutiques complémentaires sur la douleur....105

III.C.5.c. Les sources d'informations sur l'usage des alternatives thérapeutiques....107

III.C.5.d. Le lieu d'approvisionnement des produits pouvant être utilisés....109

III.D. Conclusion et limites de l'enquête....110

III.D.1. Conclusions générales de l'enquête....110

III.D.2. Limites de l'enquête....113

Conclusion....115

Serment de Galien....116

Bibliographies....117

Annexes....121

Table des figures

Figure 1 : Définition des 3 phénotypes de l'endométriose.....16
Figure 2 : Facteurs de risques et protecteurs de l'endométriose (inspiré de (5)).....19
Figure 3 : Les différents mécanismes moléculaires impliqués dans l'endométriose.....24
Figure 4 : Démarche globale du diagnostic d'endométriose (tiré de (18)) 34
Figure 5:Stratégie générale de la prise en charge hormonale de l'endométriose (issue de (4)) 39
Figure 6 : Synthèse des spécialités oestroprogestatives utilisées dans l'endométriose 42
Figure 7 : Synthèse des spécialités progestatives utilisées dans l'endométriose.....45
Figure 8 : Synthèse des spécialités agonistes de la GnRH utilisées dans l'endométriose (inspirée de (1), (20) et (4)) 49
Figure 9 : Classification des antalgiques par l'OMS.....50
Figure 10 : Présentation de la classification des antalgiques (issue de (22)).....51
Figure 11 : Nouvelles thérapeutiques potentielles dans l'endométriose 56
Figure 12 : Souches homéopathiques utilisées dans les dysménorrhées.....60
Figure 13 : Phytothérapie pouvant être utilisée dans l'endométriose.....66
Figure 14 : Huiles essentielles utilisées dans les dysménorrhées.....72
Figure 15 : Répartition des questionnaires en fonction du lieu de récoltes des réponses 82
Figure 16 : Répartition des patientes en fonction du nombre de symptômes caractéristiques 87

Tables des graphiques

Graphe 1 : Répartition de l'âge des patientes 84
Graphe 2 : Répartition du département de résidence des patientes 84
Graphe 3 : Répartition du nombre d'année depuis que le diagnostic d'endométriose est établi 85
Graphe 4 : Représentation de la manifestation clinique de l'endométriose 86
Graphe 5 : Description de la catégorie "Autres" des symptômes de l'endométriose 87
Graphe 6 : Fréquence des douleurs liées à l'endométriose 88
Graphe 7 : Description de l'intensité des douleurs liées à l'endométriose 89
Graphe 8 : Recours à la chirurgie dans la prise en charge de l'endométriose 89
Graphe 9 : Recours à la chirurgie et temps de prise en charge de l'endométriose 90
Graphe 10 : Recours à la chirurgie et intensité de douleurs 91
Graphe 11 : Prise en charge hormonale de l'endométriose 92
Graphe 12 : Répartition de l'utilisation des traitements hormonaux dans l'endométriose 93
Graphe 13 : Absence de traitement hormonal et délai de diagnostic de l'endométriose.....93
Graphe 14 : Evaluation de l'efficacité du traitement hormonal sur la douleur 94
Graphe 15 : Description de l'efficacité du traitement hormonal sur les types de douleurs.....95
Graphe 16 : Répartition de l'utilisation des traitements antalgiques dans l'endométriose.....96
Graphe 17 : Représentation de la catégorie "autres antalgiques" 97
Graphe 18 : Association des 3 molécules antalgiques les plus utilisées 97
Graphe 19 : Evaluation de l'efficacité du traitement antalgique sur la douleur 98
Graphe 20 : Description de l'efficacité du traitement antalgique sur les types de douleurs 99
Graphe 21 : Etat des lieux de l'utilisation des alternatives thérapeutiques par les patientes atteintes d'endométriose en Bretagne 99
Graphe 22 : Raisons justifiant l'absence d'utilisation d'alternatives thérapeutiques 101
Graphe 23 : Utilisation d'alternatives thérapeutiques et temps de prise en charge de l'endométriose 102
Graphe 24 : Utilisation des alternatives thérapeutiques complémentaires 103
Graphe 25 : Evaluation de la satisfaction des alternatives thérapeutiques complémentaires sur les douleurs 105
Graphe 26 : Description de l'efficacité des alternatives complémentaires sur les douleurs..106
Graphe 27 : Comparaison de l'évaluation des différentes thérapeutiques sur les douleurs .107

Graphe 28 : Sources d'information sur l'usage des alternatives thérapeutiques complémentaires 108
Graphe 29 : Sources d'information issues d'internet 109
Graphe 30 : Lieux d'approvisionnement des alternatives thérapeutiques 110

Table des annexes

Annexe 1 : Définitions des douleurs aigües et chroniques (inspiré de (11)).....121
Annexe 2 : Examens diagnostics de première intention (18).....122
Annexe 3 : Examens diagnostics de seconde intention (18) 122
Annexe 4 : Mécanisme d'action des traitements hormonaux dans l'endométriose (4).....123
Annexe 5 : Présentation des différents compléments alimentaires indiqués dans l'endométriose commercialisés à l'officine.....127
Annexe 6 : Questionnaire vierge de l'enquête réalisée 131
Annexe 7 : Proposition de conseils sur les alternatives thérapeutiques selon les résultats de l'enquête.....133

Liste des abréviations

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

COX : Cyclooxygénase

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNGOF : Centre National des Gynécologues et Obstétriciens Français

DIU : Dispositif Intra-Utérin

EMA : Agence Européenne du Médicament

EVA : Echelle Visuelle Analogique

EPS : Extraits de Plantes Standardisés

ERO : Espèce Réactif de l'Oxygène

FSH : *Follicle Stimulating Hormone* – Hormone Folliculo-Stimulante

GnRH : *Gonadotropin Releasing Hormone*

GnRHa : Agoniste de la *Gonadotropin Releasing Hormone*

HAS : Haute Autorité de Santé

HE : Huile Essentielle

ICAM : *InterCellular Adhesion Molecule* – Protéine d'adhésion intercellulaire

IL : Interleukine

IM : Intra-musculaire

LH : *Luteinizing Hormone* – Hormone Lutéinisante

LT : Lymphocyte T

NGF : *Nerve growth factor* – Facteur de croissance nerveuse

NO : Monoxyde d'azote

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PMA : Procréation Médicalement Assistée

SC : Sous-cutané

SNC : Système Nerveux Central

TENS : *Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation* – Neurostimulation Transcutanée

TM : Teinture mère

TNFα : *Tumor Necrosis Factors* – Facteur de nécrose tumorale

VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor* – Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

VO : Voie orale

Introduction

L'endométriose est une pathologie émergente de plus en plus abordée dans la presse grand publique ou au sein des professions médicales et paramédicales.

En décembre 2017, la Haute Autorité de Santé (HAS) et le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) ont publié des recommandations de bonnes pratiques cliniques afin d'assurer une prise en charge harmonisée de l'endométriose. Le but de ces recommandations est de sensibiliser les professionnels de premiers recours dont les médecins généralistes ou les sages-femmes sur cette pathologie pour orienter au mieux les patientes dans leur prise en charge.

Touchant environ 1 femme sur 10 et, professionnels de santé en contact direct avec les patientes, les pharmaciens d'officine peuvent être sollicités dans l'accompagnement des patientes atteintes de cette pathologie. L'un des objectifs de ce travail est d'apporter une synthèse pratique de la physiopathologie de l'endométriose ainsi que sa prise en charge thérapeutique au pharmacien. Celui-ci pourra ainsi être vigilant aux signes cliniques caractéristiques (douleurs menstruelles, douleurs résistantes aux antalgiques, surconsommation d'antalgiques …) afin d'orienter les patientes vers un médecin spécialiste. Ce travail n'abordera pas la prise en charge chirurgicale ni les conséquences de cette pathologie sur la fertilité.

D'autre part, l'endométriose se manifeste essentiellement par des douleurs et des troubles de la fertilité. Si les douleurs ne sont pas correctement contrôlées par les traitements conventionnels, les patientes peuvent avoir recours à des alternatives thérapeutiques complémentaires et ainsi, se tourner vers le pharmacien d'officine. Par ses connaissances en micronutrition, en phytothérapie ou en aromathérapie, le pharmacien peut avoir un rôle dans le conseil et dans la prise en charge globale de ces patientes.

De ce fait, dans le cadre de cette thèse, une enquête a été réalisée en Bretagne en 2019-2020 afin de connaître la place des alternatives thérapeutiques complémentaires dans la prise en charge de la douleur dans l'endométriose. L'objectif est de faire un état des lieux sur l'usage ou non par les patientes de ces alternatives telles que l'usage de l'homéopathie, de la phytothérapie, l'aromathérapie, la micronutrition ou des alternatives « physiques » antalgiques. Si oui, quelles alternatives ont été utilisées? Ont-elles été efficaces sur les douleurs liées à l'endométriose ? Quel est la source d'information ?

A la suite de l'analyse des résultats, une synthèse a été réalisée afin d'orienter le pharmacien ou le médecin spécialiste dans les conseils à apporter dans l'utilisation de ces alternatives thérapeutiques complémentaires dans la prise en charge des douleurs dans l'endométriose.

PARTIE 1 - Physiopathologie de l'endométriose

I.A. Définition et épidémiologie

I.A.1. Définition de la pathologie

D'après les dernières recommandations publiées par la HAS en décembre 2017 (1), l'endométriose repose sur une définition histologique caractérisée **par la présence de glandes ou de stroma endométrial en dehors de l'utérus**. La manifestation de cette pathologie peut être asymptomatique ou symptomatique se traduisant par des douleurs et/ou une infertilité. Les données scientifiques suggèrent une origine commune entre l'endométriose et l'adénomyose. Définie comme une endométriose interne de l'utérus, l'adénomyose se traduit par l'invasion de lésions endométriosiques dans le myomètre où la manifestation des symptômes n'est pas systématiquement liée à la localisation du tissu endométrial. (1) (2)

D'autre part, l'endométriose est une pathologie **hétérogène**. En effet, en fonction de la localisation des lésions endométriales en dehors de l'utérus, 3 phénotypes sont définis : (1) (3) (4)

Dénomination	***Définition***
Endométriose superficielle ou péritonéale	Endométriose limitée à la surface du péritoine
Endométriose profonde ou sous-péritonéale.	Endométriose où le tissus endométrial est à plus de 5 mm sous la surface péritonéale et touchant la musculeuse des organes abdomino-pelvien en infiltrant l'espace rétro péritonéal ou les viscères. *→ Les lésions profondes sont souvent en lien entre elles et sur plusieurs localisations : ligaments utérosacrés (50%), cul de sac vaginal postérieur (15%), intestin (20-25% avec le rectum ou la jonction recto-sigmoïdienne), vessie (10%), uretères (3%) voir le colon.*
Endométriome ovarien	Kyste endométriosique de l'ovaire, marqueur sévère d'une endométriose profonde si volumineux ou bilatéral. *→ Le risque de l'extraction chirurgicale est une altération de la fertilité en impactant les follicules de la réserve ovarienne*

Figure 1 : Définition des 3 phénotypes de l'endométriose

I.A.2. Epidémiologie

Tout d'abord, il est difficile de définir l'incidence et la prévalence de l'endométriose dans la population générale car il existe peu de données. En effet, les études sont réalisées avec des patientes diagnostiquées excluant celles non diagnostiquées ou asymptomatiques ne nécessitant pas un suivi médicalisé. (1) (5) Ainsi, parmi les femmes âgées de 15 à 49 ans, la HAS (1) reporte **une incidence annuelle autours de 0,1%.**

De plus, concernant la prévalence, on estime que 2 à 74% des femmes souffrant d'algie pelviennes chroniques sont atteintes d'endométriose (1), que 5 à 50% des femmes infertiles ou que 2 à 43% de femmes asymptomatiques ayant des ligatures des trompes souffrent d'endométriose. (5) De plus, la présence des lésions endométriosiques est retrouvé chez 75% d'adolescentes résistantes aux antalgiques classiques (1) (5) ou chez 70% des patientes ayant des dysménorrhées(1). Pour finir**, la prévalence totale de l'endométriose au niveau mondial est estimée de 5 à 10%** avec une fréquence maximale entre 30 et 40 ans. L'endométriose est ainsi considérée comme l'une des pathologies les plus fréquentes chez les femmes en âges de procréer (3) (6) (7) (5).

I.A.3. Facteurs de risque et protecteur de l'endométriose

L'endométriose est définie comme **une maladie plurifactorielle** résultant de l'action combinée des facteurs environnementaux, génétiques ou individuels. (1) (2)

I.A.3.a. <u>Facteurs intrinsèques</u>

Tout d'abord, l'endométriose présente une <u>caractère génétique, héréditaire et familial.</u> (8) En effet, un risque augmenté d'endométriose est retrouvé chez les apparentés d'une femme endométriosique : ce risque a été évalué à **5,2 pour une sœur et à 1,6 pour une cousine** (1). De plus, l'endométriose peut être retrouvée chez des parents du premier, deuxième voir troisième degrés. Le risque augmenté d'atteinte d'endométriose est de 10,2% pour les proches au premier degré contre 0,7% pour les témoins (8). Pour finir, des études réalisées chez des jumelles endométriosiques montrent que **les facteurs génétiques (héritabilité) contribueraient à 50% dans l'implantation de la maladie,** à part égal avec l'influence environnementale (1)(8). Par conséquent, l'implication de certains gènes dans l'endométriose tels que le gène des récepteurs aux œstrogènes a été supposée (3).

Néanmoins, aucun lien n'a pu être établi entre ces gènes et la physiopathologie par manque de reproductibilité des résultats (1).

De plus, on constate des caractères physiques communs entre les patientes atteintes d'endométriose. Ainsi, les patientes atteintes d'endométrioses sont susceptibles d'avoir eu un **faible poids à la naissance, une petite taille dans l'enfance, un faible IMC, une peau claire sensible au soleil avec de nombreux grains de beauté ou taches de rousseur, des yeux bleu/verts ou des antécédents familiaux de mélanome** (5) (1) (9). D'autre part, les résultats contradictoires des études ne permettent pas de définir la prématurité ou le fait d'être rousse comme un facteur de risque d'endométriose (5) (1).

Pour finir, des facteurs gynécologiques tels que des **premières menstruations à un âge précoce, un flux abondant ou des cycles courts** (moins de 27 jours) sont définis comme des facteurs de risque d'endométriose (1) (5). A l'inverse, une femme réalisant un allaitement prolongé ou ayant déjà eu plusieurs grossesses a moins de risque de développer une endométriose (1) (5). Ainsi, **le nombre de grossesse ou le temps d'allaitement sont des facteurs protecteurs de l'endométriose**. En effet, l'environnement hormonal riche en progestérone et prolactine lors de la grossesse et de l'allaitement expliquerait une diminution de la croissance des lésions endométriosiques et un impact positif sur la gestion de la douleur (5) (4). Pour finir, l'endométriose étant une pathologie oestrogéno-dépendante, les douleurs semblent s'estomper à la ménopause où il existe un déficit en œstrogène (4).

I.A.3.b. Facteurs extrinsèques

Tout d'abord, une exposition in utéro au diéthylstilbestrol chez une femme enceinte semble induire un risque de développement d'endométriose chez le fœtus par une altération de l'expression des récepteurs aux œstrogènes, une augmentation des menstruations rétrogrades ou une modification du fonctionnement du système immunitaire. Le manque d'études ne permet pas de définir cette molécule comme un facteur de risque (5).

D'autre part, l'influence de l'environnement avec l'utilisation des perturbateurs endocriniens (PCB, digoxine, phtalates …) a été étudiée afin de justifier la survenue d'endométriose par modification des taux d'hormones circulants et du fonctionnement du système immunitaire (5). Les résultats divergents observés ne permettent pas de conclure sur un impact direct de ces facteurs sur le déclenchement de l'endométriose.(1)

Concernant les habitudes et modes de vie, la HAS ne relève **pas de lien entre consommation de café et tabagisme** (quel que soit la dose) et le risque de survenue de l'endométriose (1). Néanmoins, l'apport d'œstrogènes exogènes issus des substances organochlorées de la fumée de tabac induit un taux d'œstrogènes plus élevés chez les fumeuses, facteur favorable pour l'endométriose. Cependant, les résultats contradictoires reportés ne permettent pas de définir le tabagisme comme un facteur de risque (5).

D'autre part, une méta-analyse a déterminé **un risque relatif de 1,24 entre consommation d'alcool et endométriose.** A noter que les symptômes associés à l'endométriose tels qu'une baisse de moral ou des douleurs peuvent être une des raisons d'une consommation d'alcool expliquant ce risque (1).

De plus, des **taux d'œstrogènes élevés ont été observés chez les patients travaillant de nuit** induisant un facteur de risque pour des pathologies œstrogèno-dépendantes telles que l'endométriose ou le cancer du sein (5).

Pour finir, **une activité physique régulière montre une diminution du risque d'endométriose de l'ordre de 40 à 80%.** En effet, lors d'un exercice physique, une diminution du taux d'œstrogènes lutéaux et une augmentation du taux de globuline se liant aux hormones sexuelles sont observées (5).

I.A.3.c. Synthèse des facteurs de risque et protecteurs de l'endométriose

		Facteurs de risque	Facteurs protecteurs
Facteurs intrinsèques	***Facteurs phénotypiques***	-Faible poids à la naissance -Faible IMC -Peau claire sensible au soleil, à taches de rousseur, yeux bleu/verts	-Grande taille à l'enfance ou à l'adolescence
	Facteurs gynécologiques	-Premières menstruations à un âge précoce -Flux abondants -Cycle courts (< 27 jours)	-Nombre de grossesses -Allaitement sur une longue durée -Ménopause
Facteurs extrinsèques	***Facteurs environnementaux***	-Exposition *in utero* au diéthylstilbestrol ? -Perturbateurs endocriniens ?	
	Habitudes et mode de vie	-Tabagisme ? -Alcool ? -Travail de nuit	-Activité physique

Figure 2 : Facteurs de risques et protecteurs de l'endométriose (inspiré de (5))

I.B. Physiopathologie :

I.B.1. Mécanisme d'implantation des lésions endométriosiques

I.B.1.a. Les théories

Actuellement, on suppose que l'endométriose n'est pas dû à un seul mécanisme mais certainement **à plusieurs théories conjointement liées**, associées ou non avec des facteurs génétiques, inflammatoires ou immunitaires. La HAS définit la théorie de la régurgitation menstruelle comme étant la théorie la plus favorable et expliquant les localisations anatomiques des lésions endométriosiques. Les autres théories telles que la métaplasie müllerienne, la théorie des emboles vasculaires ou lymphatiques, la théorie des cellules souches endométriales ou de progéniteurs issus de la moelle osseuse permettent d'expliquer certaines particularités des tableaux cliniques observés. (1) (2) (4)

I.B.1.a.i. La théorie principale : théorie de la régurgitation menstruelle

Via le reflux au moment des menstruations, des cellules endométriosiques vont remonter dans les trompes de Fallope pour s'implanter en dehors de l'utérus dans la cavité péritonéale induisant des lésions endométriosiques voir des kystes ovariens (endométriomes) dans les organes colonisés (1) (4).

Ainsi, en association avec un phénomène de gravité, les lésions profondes se répartissent pour 10% dans le compartiment antérieur (vessie) contre **90% dans le compartiment postérieur du pelvis** c'est à dire autours du cul de sac de Douglas (cul-de-sac vaginal postérieur, ligaments utérosacrés, face antérieure du rectum) (1).

D'autre part, par ce mécanisme de reflux menstruel, les lésions endométriosiques ont une localisation prédominante dans le **compartiment postérieur gauche du pelvis retrouvées dans 70% des cas** « *au niveau de l'ovaire gauche, du sigmoïde, de l'uretère gauche ou encore du ligament utérosacré gauche»* (1). A l'inverse, pour les localisations exceptionnelles telles que le thorax, l'abdomen ou au niveau pleural, les lésions s'implantent plutôt du côté droit (1).

De plus, l'augmentation de l'amplitude ou de la fréquence du reflux menstruel est favorisée par des ménarches précoces, une hyperménorrhée, une ménorragie (règles prolongées et abondantes) ou des cycles menstruels courts. Ces facteurs gynécologiques définis comme facteurs de risque de l'endométriose sont en faveur de la théorie de la régurgitation menstruelle (1).

I.B.1.a.ii. Théorie de la métaplasie müllérienne

La métaplasie consiste en **la transformation d'un tissu normal en un autre tissu anormal.** Ainsi, cette théorie suppose que le tissu endométrial serait issu d'une modification spontanée ou induite de cellules du tissu péritonéale sous l'influence de facteurs hormonaux. Or, les patientes présentent un terrain hyper-oestrogénique lié à une augmentation de la synthèse hormonale d'œstrogène et une modification de l'affinité de ses récepteurs. Ces caractéristiques renforcent l'implication de cette théorie dans le mécanisme de l'endométriose (1). De ce fait, cette transformation de cellules indifférenciées en cellules endométriosiques expliquerait **l'implantation profonde de certaines lésions ou l'adénomyose** (4).

Pour finir, il semblerait néanmoins que les mécanismes de métaplasie retrouvés dans l'endométriose ne soient pas les mêmes que ceux impliqués dans les pathologies cancéreuses (1) (2).

I.B.1.b. Les mécanismes moléculaires impliqués

L'implantation et l'évolution des implants endométriaux reposent sur l'association de différents mécanismes moléculaires :

-une influence hormonale (œstrogèno-dépendant)

-un environnement inflammatoire lié à la présence de cytokines pro-inflammatoires

-un stress oxydatif résultant d'un déséquilibre entre les anti-oxydants et les espèces réactives de l'oxygène (ERO)

-un nouveau réseau vasculaire (néoangiogenèse) indispensable dans l'apport d'oxygène ou de nutriments aux cellules endométriosiques pour leur prolifération

-une résistance des cellules endométriosiques face au mécanisme d'apoptose

Le tableau ci-dessous présente les différents mécanismes moléculaires impliqués ainsi que les effets retrouvés dans la physiopathologie de l'endométriose :

Médiateurs / mécanismes impliqués	**Cibles**	**Effets observés dans l'endométriose**
Mécanismes hormonaux		
Oestrogènes **Augmentation du nombre de**		→ Favorise l'implantation, la croissance et la persistance des implants endométriaux (1).

récepteurs sensibles aux oestrogènes	Cellules endométriosiques et cellules de l'endomètre	
Modification des réponses des récepteurs hormonaux		→ Resistance de la progestérone liée aux médiateurs inflammatoires (7) (1). → Surexpression de l'aromatase (1).
17β – estradiol	Action sur les voies de signalisation centrale et périphérique de la douleur.	→ Interférence avec des endorphines ou des neurotransmetteurs (sérotonine, dopamine, acide gamma-aminobutyrique (GABA)). → Modification de la perception de la douleur (3).
	Activation de la voie PI3K-Akt.	→Favorise la néoangiogenèse de l'endomètre ectopique par la production de NO par l'oxyde nitrique synthase endothéliale (eNOS) activée par phosphorylation par l'AKT (une sérine-thréonine kinase) (7).
Mécanismes inflammatoires		
Cascade inflammatoire	Cavité péritonéale	→*Niveau élevé de* : (3) (1) (7) -Cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-8, IL-10, prostaglandines) -Facteurs de croissance (TNF α, VEGF) -Facteurs favorisant l'angiogenèse -Expression exagérée d'enzymes (COX 2, métalloprotéinases)
TGF-β	Cavité péritonéale	→Taux élevé et proportionnel à la gravité de l'endométriose *→Biomarqueur potentiel pour le diagnostic d'endométriose ?* (10)

Facteur de croissance essentiel dans la régulation et la différenciation des LT et de l'angiogenèse	Lymphocyte T (LT) *Modification de la réponse immunitaire par une différenciation* : -inhibée des LT cytotoxique -favorisée de LTreg (10)	→Déséquilibre immunitaire favorable à l'implantation atypique des cellules endométriosiques via des adhérences ou des tissus fibreux →Augmentation des taux IL-1β et d'IL-6 plus élevée pour une endométriose sévère qu'une forme légère (10).
IL-1 β	Augmentation du taux d'IL-6 et IL-8 *→Marqueurs potentiels pour le diagnostic d'endométriose ?*	→Favorise la synthèse des lésions endométriosiques →Inhibe l'apoptose donc l'élimination des cellules endométriales (7).
IL-1 β et IL-6	Augmentation des molécules d'adhésions intercellulaires 1 (ICAM-1)	→Favorise l'angiogenèse et l'implantation des lésions eendométriosiques (7).
IL-6 et interféron γ	Activation de la voie MAP kinases	→Sévérité de l'endométriose en lien avec certains polymorphismes génétiques de l'interféron γ (3) (7).
NF-kB	Production d'IL-6 et d'IL-8	→Favorise la croissance des lésions endométriosiques (7).
Le stress oxydant		
Déséquilibre ERO et anti-oxydants en faveur d'une oxydation	Cellules endométriosiques	→Taux élevés de peroxyde d'hydrogène (ERO) →Taux diminué de catalases anti-oxydantes →Activité diminuée de la superoxyde dismutase (enzyme antioxydante) (7)
	Liquide folliculaire	→Taux élevé d'ERO ou de NO empêchant la formation d'un ovocyte mature (infertilité) (7).

ERO endogène	Activation de la voie des protéines kinases MAPK/ERK.	→Environnement inflammatoire favorisant l'implantation et des dommages des cellules de l'endomètre (7).
Excès de fer ou de ferritine	Production d'ERO issues de la réaction de Fenton, dépendante du fer.	→Dommages cellulaires liés à la toxicité de l'azote et de l'oxygène propices à la prolifération des lésions endométriosiques. */!\ un chélateur de fer inhibe le stress oxydatif et la croissance des foyers endométriaux* (7).
La néoangiogenèse		
VEGF → *Antagoniste du VEGF potentielle cible thérapeutique de l'endométriose ?*	Taux élevé dans la cavité péritonéale	→ Indispensable pour initier l'angiogenèse au niveau de l'endothélium et de la perméabilité vasculaire (7).
	Activation de la PI3K / AKT / mTor.	→Activation de l'angiogenèse →Inhibition de l'apoptose →Synthèse du VEGF par un rétrocontrôle positif (7).
Surexpression des métalloprotéinases	Enzymes favorisant l'angiogenèse en dehors de l'utérus.	→Adhésion des cellules endométriales favorisée au niveau des protéines de la matrice extra-cellulaire en dehors de la cavité utérine (1) (7).
NF-KB	Synthèse favorisée de molécules d'adhésion et de facteurs : →angiogéniques →de croissance →pro-inflammatoires	→Associé au stress oxydant, ce médiateur inflammatoire favorise la croissance des foyers endométriaux (7)
Résistance de l'apoptose		

NF-KB *→Inhibition du NF-KB potentielle cible thérapeutique ?*	Induction d'un environnement inflammatoire	→Réduction de l'apoptose induisant une inhibition de la mort cellulaire favorisant la persistance et prolifération des tissus (7).
MAPK **PI3K/AKT**	Voies de signalisations	→ Voies impliquées dans l'inhibition de l'apoptose (7).

Figure 3 : Les différents mécanismes moléculaires impliqués dans l'endométriose

I.B.2. Signes cliniques et symptômes

I.B.2.a. Variabilité du tableau clinique

L'endométriose est une maladie complexe par son **tableau clinique très variable** d'une femme à l'autre. En effet, il n'existe pas systématiquement de lien entre les lésions endométriosiques (superficielles, profondes, ovariennes) et la manifestation clinique de la maladie. Ainsi, **20% des femmes** présentant sur le plan histologique des lésions endométriosiques ont une **forme asymptomatique** constituant un frein et un biais dans le diagnostic et la prévalence de l'endométriose (1).

De plus, **les symptômes douloureux décrits sont variables** d'une patiente à l'autre. En effet, la douleur étant une expérience sensorielle désagréable, chaque femme aura un ressenti différent de la douleur selon son expérience personnelle, selon l'évolution ou la localisation des douleurs (1) (11).

Pour finir, certaines lésions implantées précisément au niveau d'un organe peuvent induire une douleur localisée notamment lors de la mobilisation de l'organe impacté par les lésions endométriosiques (1). Ainsi, les caractéristiques cliniques spécifiques de l'endométriose doivent être connus par les acteurs de soins primaires (médecins, sage-femmes, pharmaciens …) afin d'optimiser la prise en charge des patientes et de savoir les orienter vers des spécialistes.

I.B.2.b. Description des symptômes évocateurs

Les principaux symptômes caractéristiques décrits par la HAS (1) en cas d'endométriose sont :

-Les dysménorrhées, c'est-à-dire les douleurs pendant les règles

-Les dyspareunies profondes, c'est-à-dire les douleurs ressenties pendant voir plusieurs heures après les rapports sexuels

-Les douleurs à la défécation (en allant à la selle), majorées au moment des règles
-Des signes fonctionnels urinaires de type difficulté à aller uriner par exemple, majorées au moment des règles
-Des troubles de la fertilité ou une infertilité.

I.B.2.b.i. Les dysménorrhées

Les dysménorrhées se définissent par des menstruations douloureuses (12). D'après la HAS, il existe **une relation causale entre endométriose et douleur intense pendant les règles**, quel que soit le type d'endométriose ou les localisations des lésions endométriosiques. Ainsi, plus les douleurs sont importantes, plus il existe un risque de diagnostiquer une endométriose. On estime que **70% des patientes ayant des dysménorrhées ont l'endométriose** (1).

D'autre part, plus les lésions endométriosiques sont implantées ou étendues en profondeur au niveau rectal ou vaginale, plus l'intensité et la fréquence des dysménorrhées est importante. Ainsi ce symptôme peut résulter d'une manifestation précoce d'une endométriose profonde (1).

Néanmoins, une douleur pendant les menstruations n'est pas systématiquement synonyme d'endométriose. Souvent, en cas d'endométriose, ces dysménorrhées sont : (2) (1)
- associées à d'autre symptômes « typiques » de l'endométriose
- évaluées à un niveau de douleur > 8
- résistantes aux antalgiques de niveau 1 type paracétamol.
- en lien avec le cycle menstruel en revenant à chaque menstruation en début de cycle
- invalidantes induisant une absence au travail ou à l'école ou handicapantes dans les activités de tous les jours.

I.B.2.b.ii. Les dyspareunies

Retrouvées dans l'endométriose, les dyspareunies profondes résultent d'une part, de l'environnement inflammatoire, d'une adénomyose ou d'une endométriose superficielle au niveau vaginal et d'autre part, de la présence de lésions endométriosiques au niveau des ligaments utérosacrés, du vagin ou de la cloison recto-vaginale.

Les dyspareunies sont définis par **des douleurs au moment des rapports sexuels chez la femme** (13) et pouvant persister plusieurs heures après ceux-ci. A la suite des rapports sexuels, des douleurs en bas du ventre peuvent se manifester à cause du contact du sexe masculin avec le fond du vagin (1) (2). Ainsi, d'après la HAS, parmi des patientes

diagnostiquées endométriosiques, **la prévalence de douleurs profondes lors de rapports sexuels est évaluée à 56% et à 53%** dans une étude observationnelle multicentrique regroupant 931 patientes et dans une étude cas – témoins portant sur 83 patientes, respectivement (1).

Cependant, les dyspareunies étant retrouvées fréquemment dans la population générale, elles ne sont pas systématiquement corrélées à une endométriose (1)

I.B.2.b.iii. Les signes fonctionnels digestifs

Tout d'abord, l'un des symptômes spécifiques de l'endométriose profonde est une **douleur au moment d'aller à la selle**, favorisée et augmentée au moment des menstruations donc d'apparition cyclique. Ce symptôme étant associé à la présence d'implant endométrial au niveau de la zone recto-vaginale postérieur, la recherche d'une endométriose profonde lors du diagnostic sera systématique en cas de présence de ces douleurs (1).

Ces symptômes, résultant d'une implantation profonde des lésions au niveau du système digestif (rectum, colon, intestin) ou d'un environnement inflammatoire induit par une endométriose superficielle à proximité du rectum, sont souvent décrits par :

- Une alternance diarrhées/constipation associées ou non à des ballonnements, l'émission de gaz majorée au moment des menstruations
- Des douleurs au moment d'aller à la selle
- Plus rarement, la présence de sang dans les selles (attention, à distinguer avec d'autres pathologies telles que les hémorroïdes).
- Des occlusions intestinales, une des complications de l'endométriose digestive, pouvant nécessiter une prise en charge chirurgicale pluridisciplinaire (2)

D'autre part, **50 à 60%** des patientes atteintes d'endométriose présente **une pathologie inflammatoire du système digestif** (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) ou **de dysfonctionnement du système digestif** (colon irritable). Cette association induit une majoration des symptômes au niveau digestif et rend plus difficile la prise en charge de la patiente (2).

I.B.2.b.iv. Les signes fonctionnels urinaires

Les douleurs pelviennes peuvent être décrites comme des douleurs localisées au niveau du système urinaire. Contrairement aux dyspareunies ou aux troubles digestifs, la localisation de lésions endométriosiques au niveau de la vessie n'est pas systématique malgré la présence de signes fonctionnels urinaires (1).

Néanmoins, des implants endométriosiques peuvent être retrouvés au niveau de l'uretère, obstruant la lumière du canal conduisant les urines du rein vers la vessie. Ce rétrécissement, à l'origine de la douleur, peut induire une augmentation de la pression pouvant avoir une **incidence sur le fonctionnement du rein (risque d'atrophie**). La prise en charge de cette atteinte endométriosique est chirurgicale par une équipe pluridisciplinaire et peut avoir un impact sur la qualité de vie des patientes (2).

Le tableau clinique est proche du syndrome de la vessie douloureuse. En effet, une étude portant sur 1016 patientes a montré que pratiquement la moitié des patientes (**48%** - *(IC 95 % ; 44-51))* présentait l'association endométriose **et syndrome de la vessie douloureuse** sachant que , dans l'échantillon, 70% des patientes étaient atteintes d'endométriose (70% - *(IC 95 % ; 67-73)* et 61% du syndrome de vessie douloureuse (61% - *(IC 95 % ; 58-64)*) (1).

Les symptômes cliniques d'une endométriose au niveau de la vessie sont décrits comme : (2) (1)

- Des douleurs pelviennes, urinaires ou vésicales lors du remplissage de la vessie et pouvant persister après la miction.
- Une difficulté à aller uriner (**dysurie**).
- Une envie fréquente (**pollakiurie**) voir urgente (**urgenturie**) d'aller uriner.
- Une description clinique similaire aux infections urinaires malgré un prélèvement ECBU négatif montrant que l'infection bactérienne n'est pas à l'origine des symptômes.
- Parfois une présence de sang dans les urines (**hématurie**). Ainsi, une étude prospective de 14 patientes atteintes d'endométriose vésicale révèle que 35% des patientes ont la présence de sang dans les urines (hématurie). Ce signe clinique est très variable d'une patiente à l'autre mais, quand il est présent, signe le diagnostic de l'endométriose (caractère pathognomique).

I.B.2.b.v. L'infertilité

L'endométriose symptomatique peut se manifester par des douleurs mais également par des troubles de la fertilité. Quel que soit le type d'endométriose, un ou plusieurs mécanismes intervenant à différents niveaux peuvent être impliqués dans cette infertilité.

Tout d'abord, au niveau pelvien**, l'inflammation chronique** liée à l'endométriose diminue l'interaction entre spermatozoïdes et ovocytes. De plus, **les lésions endométriosiques peuvent constituer une barrière mécanique** par des adhérences au niveau des trompes empêchant ainsi la fécondation. L'exérèse chirurgicale des foyers endométriaux induit un taux de grossesse de 40 à 50 % et semble donc être favorable pour faciliter la conception naturelle (1) (4).

D'autre part, l'endométriose induit une **modification de la fonction ovarienne** se traduisant par une production anormale ovocytaire (impact sur la qualité et la quantité). Lors d'une prise en charge chirurgicale des endométriomes, le risque d'altération de la réserve ovarienne est avéré et doit donc être pris en compte selon les projets de grossesse de la patiente (1) (8) (4).

Pour finir, au niveau utérin, l'endométriose, et plus particulièrement l'adénomyose, provoque un **environnement défavorable à l'implantation de l'œuf** par des modifications moléculaires et structurales au niveau de l'endomètre. Lors de fécondation in vitro et afin de favoriser la nidation, un traitement hormonal par oestroprogestatif ou par analogues de la GnRH semble être efficace en bloquant l'ovulation afin de limiter ces modifications moléculaires pour rendre favorable l'endomètre à la réceptivité de l'œuf (1) (8) (4).

I.B.3. Mécanisme et description de la douleur dans l'endométriose

I.B.3.a. Rappel définition générale de la douleur

D'après la société française d'étude et traitement de la douleur (SFETD) (11), la douleur est définie comme *« une sensation et une expérience émotionnelle désagréable en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle ou décrites en ces termes. »* Ainsi, cette définition complexe associe différentes composantes : facteurs physiques (par un dysfonctionnement biologique), facteurs psychologiques, facteurs subjectifs (propre à l'expérience de chacun donc perception individuelle de la douleur) (14). Ce phénomène douloureux se met en place pour prévenir l'organisme d'un stimuli potentiellement dangereux et permet ainsi de le protéger (15). D'autre part, selon leur évolution dans le temps, 2 grands types de douleur sont définies : douleur aiguë ou douleur chronique. (11)

D'un côté, **la douleur aiguë** est liée à une atteinte voire lésion tissulaire brutale telle qu'un traumatisme, une lésion inflammatoire, distension d'un viscère … Le but de ce signal d'alarme est d'informer l'organisme d'un danger. Il s'agit d'une douleur intense mais transitoire qui cède rapidement aux antalgiques (11).

De l'autre côté, **la douleur chronique** est définie comme une maladie multidimensionnelle qui répond à un ou plusieurs des critères suivants : (14) (11)

- Persistance ou récurrence des symptômes avec **une durée supérieure à 3 mois** associée à une réponse insuffisante des traitements.
- Conséquences de la douleur par une **détérioration significative des capacités fonctionnelles** et relationnelles du patient dans ses activités de la vie quotidienne (au domicile ou au travail).

- Une association (non systématique) avec des troubles de l'humeur et/ou à des angoisses.

Cette douleur chronique, persistante dans la perception et l'étendue de la douleur malgré la cause initiale traitée (ex : blessure), résulte **d'une réorganisation fonctionnelle et structurelle du SNC** (15). Ainsi, parmi les douleurs chroniques, on distingue différentes typologies de douleurs selon les mécanismes impliqués : **douleur par excès de nociception, douleur neuropathique, douleur dysfonctionnelle**. On parle de douleur mixte lorsqu'un patient souffre d'une association de plusieurs mécanismes. Un tableau *(cf Annexe 1)* synthétise la définition des différents types de douleurs ainsi que leur prise en charge.

Pour finir, la détection de l'origine de la douleur est essentielle pour assurer une bonne prise en charge avec la possibilité d'associer un ou plusieurs antalgiques pour la soulager. Toute prise en charge d'une douleur chronique est complexe et nécessite une **implication active du patient** ainsi qu'une **prise en charge multidisciplinaire** en associant les aspects pharmacologiques, psychologiques, sociales, cognitivo-comportementales … (11).

I.B.3.b. Caractéristiques et mécanismes de la douleur dans l'endométriose

Plusieurs mécanismes, associés ou non, expliquent l'origine de la douleur dans l'endométriose (1) (16) : une douleur **d'origine nociceptive,** l'implication d'un **phénomène hyperalgésique**, un **mécanisme de sensibilisation centrale** reposant sur des douleurs neuropathiques. Des facteurs hormonaux liés au stress ou des facteurs psychologiques propres à chacun peuvent aussi intervenir et modifier la perception de la douleur (16)**.**

Les douleurs cycliques sont plutôt associées aux nocicepteurs répondant aux médiateurs inflammatoires ou aux prostaglandines alors qu'au contraire, les douleurs permanentes seront plutôt associées à un mécanisme d'hypersensibilité central (16).

I.B.3.b.i. Douleur d'origine nociceptive

La douleur d'origine nociceptive, impliquée dans les douleurs liées à l'endométriose repose sur une **composante inflammatoire**, mécanisme également à l'origine de l'implantation des foyers endométriaux.

En effet, au sein des lésions endométriosiques péritonéales, ovariennes et en cas d'adénomyose, des concentrations élevées du **facteur de croissance NGF** (neural growth factor) nécessaires à l'implantation des fibres nerveuses et des nocicepteurs sont retrouvées (15) (1). Une corrélation positive est démontré entre le nombre de fibres nerveuses et l'intensité de la douleur dans l'endométriose eutopique. Néanmoins, cette caractéristique n'est

pas spécifique de l'endométriose mais est aussi présente en cas de douleurs gynécologiques(16).

D'autre part, **ces nocicepteurs sont sensibles aux facteurs ayant des taux élevés dans l'endométriose** tels que des médiateurs inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 ou prostaglandine E2), des facteurs de croissance ou des facteurs immunitaires (recrutement de mastocytes pour la dégranulation de substances inflammatoires) (15) (16) (17).

De plus, les lésions endométriosiques entraînent **une production importante de prostaglandines** induisant une contraction excessive des muscles de l'endomètre ainsi qu'une ischémie secondaire à l'origine des dysménorrhées (1) (3).

Pour conclure, l'environnement inflammatoire résultant de niveaux élevés d'IL, de prostaglandines ou de facteurs de croissance favorise l'implantation des nerfs et nocicepteurs au sein des foyers endométriaux. Les douleurs d'origine périphérique résultent de la sensibilité de ces nocicepteurs aux médiateurs inflammatoires.

I.B.3.b.ii. Phénomène hyperalgésique

Tout d'abord, l'hyperalgésie induit **une augmentation du seuil douloureux** au niveau périphérique associé à un phénomène de sensibilisation centrale qui potentialise de manière excessive la douleur ressentie. Spécifique des douleurs chroniques neuropathiques, il repose sur un **caractère inflammatoire et/ou une atteinte directe des nerfs périphériques.**

Ainsi, dans le cadre de l'endométriose, par **une activation continue et excessive** des nocicepteurs et par une **augmentation de la perméabilité**, une hypersensibilité périphérique apparaît par une augmentation du nombre de nocicepteurs et par une **baisse de leur seuil d'activation** (15) (1).

Cette dérégulation périphérique, retrouvée dans les pathologies chroniques dont l'endométriose est due à la présence de **l'environnement inflammatoire** (16). Comme pour les douleurs nociceptives, la présence élevée de cellules impliquées dans l'inflammation (macrophage, mastocyte, leucocytes) et des taux élevés de médiateurs inflammatoires ou de facteurs de croissance tels que le Nerve Growth Factor (NGF) sont favorables à l'implantation de nouvelles terminaisons nerveuses **(neurogenèse locale).** Or, des lésions endométriosiques peuvent être retrouvées au niveau des fibres nerveuses sensitives induisant des douleurs nociceptives et une hyperalgésie (1).

D'autre part, l'endométriose est considérée comme une pathologie oestrogéno-dépendante. Or, **les œstrogènes** jouent un rôle dans le phénomène de néo neurogenèse de

manière indirecte en favorisant la synthèse de facteurs de croissance NGF ou de VEGF impliqués dans l'implantation des lésions (16).

I.B.3.b.iii. Phénomène de sensibilisation centrale

Retrouvée dans l'endométriose, l'hypersensibilisation centrale est définie comme une discordance anatomique entre la localisation des lésions déterminées par IRM et la description par la patiente en terme de localisation, typologie, intensité et durée des douleurs (1) (2) (15).

Ainsi, le tableau clinique repose sur une description de la douleur amplifiée au niveau musculaire, des nerfs (douleurs neuropathiques), vésicale ou digestive ainsi que des dysfonctions spécifiques de l'endométriose telles que pollakiurie, dyschésie, dyspareunie, syndrome de l'intestin irritable… De plus, une **hypersensibilité cutanée** et vulvaire se traduisant par une douleur provoquée uniquement par le port de vêtement serré peut être présente. Ainsi, un stimuli inoffensif induit une perception de la douleur anormale (1) (15).

De ce fait, la sensibilisation centrale repose sur **une hyperexcitabilité des nocicepteurs médullaires** induisant une modification structurelle de la moelle osseuse. Par conséquent, l'envoi de messages nerveux anormaux au niveau du cortex cérébral se traduit par une réponse disproportionnée du SNC aux stimuli périphériques, une perception accrue de la douleur et une installation de douleurs chroniques (1) (15) (16).

De plus, la douleur induit une **modification des structures et des fonctions du SNC** conduisant à un phénomène d'hypersensibilité centrale. Ainsi, une modification et une augmentation de zones spécifiques cérébrales contrôlant la douleur sont constatées chez des femmes ayant des dysménorrhées ou endométriosiques, face à un groupe contrôle. Indépendant des stimuli périphériques, la douleur devient chronique et résistante aux traitements antalgiques car elle repose sur des mécanismes neuronales induisant la génération de souvenirs (16).

D'autre part, **l'initiation, l'entretien et la persistance de certaines douleurs** malgré une prise en charge conventionnelle s'expliquent par cette sensibilisation centrale. Constituant ainsi un facteur de risque de survenue de **douleurs post-opératoires**, ce mécanisme est pris en compte lors d'une prise en charge chirurgicale de l'endométriose (1) (15).

Pour finir, retrouvé à des taux élevés dans l'endométriose, le NO est impliqué dans l'hypersensibilité centrale et périphérique car il induit une angiogenèse, une régulation du flux sanguin au niveau cérébral et a un rôle dans la nociception (3).

I.B.3.c. Evaluation de la douleur dans l'endométriose

Pour une bonne prise en charge de la patiente, il est nécessaire **d'utiliser des outils** afin d'évaluer l'intensité de la douleur pour apporter le traitement antalgique adapté et vérifier l'efficacité de celui-ci.

Dans le cadre de l'endométriose, la HAS (1) préconise l'utilisation de 2 échelles qui semblent les plus pertinentes : **l'échelle visuelle analogique** (EVA) et **l'échelle numérique subjective** (ENS). Toutes les douleurs spécifiques rencontrées dans l'endométriose (dysménorrhées, dyspareunie profonde, douleur pelvienne chronique …) peuvent être évaluées en intensité par ces 2 outils.

Ainsi, l'échelle visuelle analogique (EVA) de la douleur est souvent pratiquée car facile à utiliser, sur un support visuel et bien comprise des patientes. Les patientes décrivent souvent **une douleur > 8 sur l'EVA**, intensité caractéristique d'une endométriose (1).

D'autre part, l'évaluation de la douleur peut se faire avec l'échelle numérique subjective (ENS). Cet outil ne nécessite pas de support où le patient doit quantifier la douleur ressentie de manière croissante avec pour référence 10 pour la douleur maximale (1).

Pour finir, concernant les douleurs chroniques, une **échelle de dépistage de douleur neuropathique** (DN4) peut être utilisée dans le cadre de l'endométriose (1).

I.B.3.d. Conséquences de la douleur sur la qualité de vie

Actuellement, la prise en charge des pathologies chroniques telles que l'endométriose ne repose plus uniquement sur l'aspect clinique mais sur une démarche plus globale impliquant notamment l'impact de la pathologie sur le point de vue du patient, son ressenti et sur sa qualité de vie sur l'efficacité de son traitement. Ainsi, afin d'assurer une prise en charge individualisée des patientes atteintes d'endométriose**, 2 échelles spécifiques d'évaluation de la qualité de vie** (SF-36 et Endometriosis Health Profile-30 (EHP-30)) sont recommandées par la HAS. (1)

De ce fait, dans le cadre de l'endométriose, les douleurs induites ont des conséquences significatives sur le mode de vie des patientes. Par conséquent, les femmes endométriosiques ont **une réduction significative de leur qualité de vie** d'un point de vue physique, social, économique, psychique et personnel (7) (16) (1) (4).

En effet, d'un point de vue physique, des douleurs insupportables peuvent être handicapantes avec des difficultés pour se déplacer, pour pratiquer des activités physiques, une fatigue intense ou une incapacité à se concentrer notamment au travail ou à l'école, responsable d'un absentéisme (1) (4).

De plus, d'un point de vue personnel, par les dyspareunies ou les troubles de fertilité, des difficultés peuvent également être rencontrées avec leur partenaire ou leur famille (1) (4).

Pour finir, d'un point de vue psychique et social, la douleur peut avoir des conséquences sur le comportement avec l'apparition d'une anxiété liée à la survenue des douleurs (cercle vicieux) pouvant aller jusqu'à des syndromes dépressifs. Pour une prise en charge optimale des douleurs chroniques, la HAS recommande l'utilisation de l'échelle *Hospital Anxiety Depression* (HAD) permettant d'évaluer l'impact de la douleur sur l'anxiété et les syndromes dépressifs. Néanmoins, cet outil n'est pas spécifique de l'endométriose (1).

I.C. Diagnostic de la pathologie

I.C.1. Diagnostic de la pathologie

Tout d'abord, par le tableau clinique variable de l'endométriose, **un délai de 7 ans** est constaté entre l'apparition des symptômes et l'examen diagnostic confirmant la pathologie. En effet, les motifs des consultations sont hétérogènes : 70% pour une gestion de la douleur, 30% pour des troubles de l'infertilité (5) (1) (4). D'autre part, 66% des retards diagnostic d'endométriose seraient liés au médecin généraliste qui a trop banalisé les douleurs évoquées par les patientes (1) (4).

Le rôle essentiel des professionnels de santé en première ligne est d'orienter les patientes à suspicion d'endométriose vers des spécialistes afin que le diagnostic soit posé rapidement. Ainsi, *le pharmacien d'officine devra être vigilant* vis-à-vis des patientes :

-se plaignant de règles douloureuses ou d'autres signes typiques de l'endométriose.

-ayant un surconsommation d'antalgique en automédication ou sur prescription

-se plaignant d'une inefficacité des traitements antalgiques de palier I sur leur douleur

Résumé par le schéma ci-dessous *(Figure 4),* la HAS (1) a émis des recommandations sur la diagnostic et la prise en charge de l'endométriose afin d'harmoniser la démarche et de limiter l'errance diagnostique des patientes.

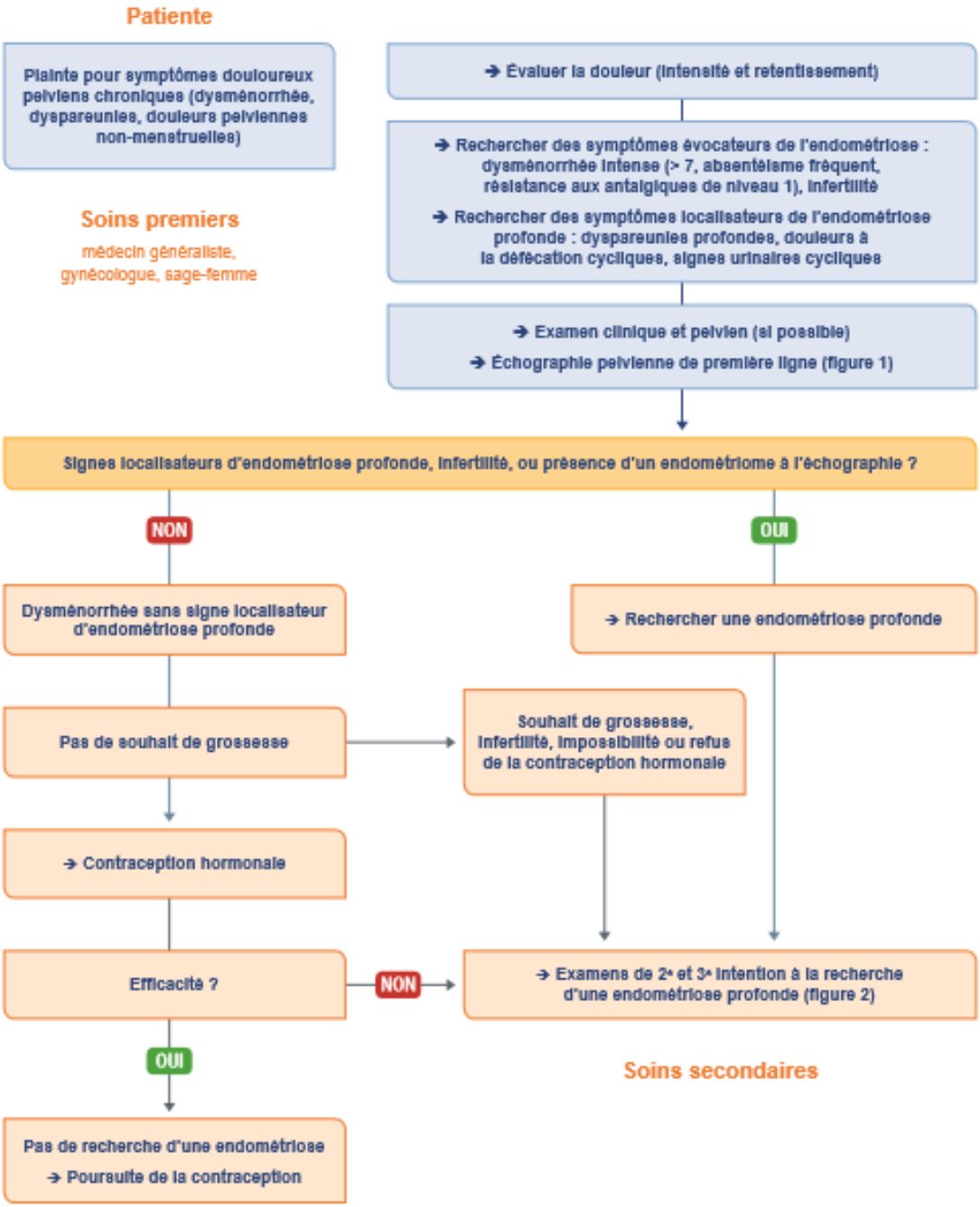


Figure 4 : Démarche globale du diagnostic d'endométriose (tiré de (18))

I.C.1.a. La démarche diagnostique clinique

Concernant le dépistage, il n'est **pas recommandé de rechercher l'endométriose de manière systématique** dans la population générale ou chez des patientes présentant des facteurs de risques (génétiques ou gynécologiques tels que cycles courts, menstruation abondante) car cette pathologie peut être asymptomatique et sans induire de conséquences

néfastes sur la santé de la patiente (18). De plus, en l'absence de projet de conception proche et en la présence d'une dysménorrhée soulagée par une contraception hormonale ou des antalgiques classiques, la recherche d'une endométriose n'est pas justifiée (18) (4).

En première ligne, la HAS recommande de rechercher à l'interrogatoire **les signes cliniques spécifiques de l'endométriose** pouvant être majorés ou non au moment des menstruations (1) (4). Des signes de douleurs ou de dysfonction résultant **d'un phénomène d'hypersensibilité** pourront être recherchés au niveau de la sphère urinaire (pollakiurie, dysurie), de la sphère digestive (alternance diarrhée/constipation, douleurs à la défécation), de la sphère sexuelle (dyspareunies, douleurs persistants après les rapports sexuels) et au niveau du SNC (présence de comorbidités telles que les migraines, les fibromyalgies …) (1).

I.C.1.b. Les examens diagnostics réalisés

Les examens de première intention (*cf Annexe 2*) reposent sur un **examen clinique gynécologique et une échographie pelvienne** en cas de recherche d'un endométriome. En cas de doute, une IRM pelvienne pourra être réalisée. Toutefois, la recherche d'une endométriose profonde sera entreprise si un diagnostic d'endométriome est posé (18) (4).

De plus, réalisés par des praticiens experts les examens de seconde intention (*cf Annexe 3*) regroupent **un examen clinique pelvien, l'IRM pelvien ou l'échographie endovaginale** afin de confirmer le type d'endométriose (superficielle, profonde ou endométriome) par la recherche de l'endométriome ou des foyers endométriaux implantés en profondeur (localisation, taille, nombre) (18) (4).

D'autre part, les examens de troisième intention sont réalisés pour déterminer avec précision en per-opératoire la localisation, la taille et l'implantation des foyers endométriaux au niveau (18) (4) :

- des endométrioses avec atteinte digestive avec une **écho-endoscopie rectale** pour les localisations recto-sigmoïdiennes ou un **colo-scanner** pour les localisations coliques.
- des endométrioses profondes avec atteinte urinaire avec **une IRM** ou **échographie** pour rechercher une dilatation pyélocalicielle, présente dans 50 à 60% des endométrioses urinaires

Pour finir, **la coelioscopie** n'est pas recommandée dans la démarche diagnostique. Elle ne sera réalisée uniquement pour décrire des lésions non visibles à l'imagerie ou dans le cadre d'une prise en charge des douleurs et/ou d'infertilité. Au cours de cet examen, des lésions endométriosiques peuvent être retirées dans un objectif thérapeutique ou pour réaliser des biopsies confirmant ou excluant le diagnostic en cas d'endométriose atypique (18) (4).

I.C.2. Informations indispensables à délivrer lors du diagnostic

I.C.2.a. Relatives à la pathologie : Rôle du médecin

Tout d'abord, le médecin devra expliquer le fonctionnement de l'endométriose, ses conséquences sur les douleurs et/ou l'infertilité et l'impact sur la qualité de vie (absentéisme, isolement social). La **connaissance et la compréhension de la pathologie** par la patiente sont essentiels afin qu'elle accepte la maladie et qu'elle soit partie prenante dans sa prise en charge (18) (1). Le professionnel de santé est la première source d'informations relatives aux informations médicales et sur la prise en charge de l'endométriose (1).

De plus, lors du choix du traitement en collaboration avec la patiente, le médecin expliquera la **prise en charge thérapeutique** de l'endométriose en présentant les bénéfices, inconvénients et le risque de récidive de chaque traitement. Une prise en charge pluridisciplinaire des douleurs chroniques est essentiel pour optimiser la gestion de la douleur (1)(4)(18). La HAS recommande également **d'informer sur les alternatives thérapeutiques** (18). En effet, après avoir envisagé les traitements conventionnels et afin de limiter les douleurs, les patientes peuvent adapter leurs habitudes de vie par une augmentation de l'activité physique, un changement d'alimentation, l'utilisation de compléments alimentaires ou la pratique d'acupuncture (1) (4).

D'autre part, si une prise en charge chirurgicale est envisagée, les patientes doivent être informées sur les possibles complications et les conséquences post-opératoires (cicatrisation, douleurs, rééducation, temps de récupération …) pouvant avoir un impact sur leur vie quotidienne (1).

Pour finir, la **posture d'écoute, d'empathie et de ne pas banaliser les douleurs pelviennes** ressenties par les patientes sont essentiels. Ressentir des dysménorrhées, non soulagées par des AINS ou des douleurs lors des rapports sexuels n'est pas normal (4). Une orientation des patientes suspectes d'endométriose vers des spécialistes sera envisagée par les professionnels de santé de première ligne (1) (4).

I.C.2.b. Relatives à l'accompagnement de la patiente

Tout d'abord, afin d'optimiser la prise en charge des douleurs chroniques, la **collaboration interprofessionnelle** est essentielle pour globaliser sa gestion. De ce fait, le pharmacien a un rôle dans la compréhension des traitements utilisés par la patiente afin de favoriser son adhésion et son observance.

Des séances **d'éducation thérapeutique** spécialisées dans l'endométriose ont été mises en place pour la première fois à Montpellier en 2017 (19) (2). Partie intégrante de la prise en charge du patient, l'éducation thérapeutique est définie par l'OMS comme un programme apportant aux patients des connaissances sur la pathologie autour d'activités pour mieux vivre la maladie chronique et mieux la prendre en charge dans la vie quotidienne. Ainsi, l'objectif est d'optimiser l'autonomie des patientes dans l'autogestion de leur traitement et proposer un accompagnement psycho-social pour adapter au mieux de manière individuelle leur mode de vie à la maladie (1).

D'autre part, il existe **des groupes de soutien de patientes** : *EndoFrance, EndoMind, Info-endométriose, Ensemble contre l'endométriose, Mon endométriose ma souffrance*. Ces associations de patientes permettent un partage d'expériences et de conseils entre patientes ce qui aide à lutter contre la solitude. Cette source d'information est estimée par certaines patientes comme la plus pertinente et la plus valorisée (1). Le partage d'expériences des groupes de soutien semble notamment apporter des informations relatives aux alternatives thérapeutiques ou aux modifications du mode de vie (activité physique, régime alimentaire) pour la gestion de l'endométriose et de sa douleur (1).

Pour finir, il existe des **groupes de soutien en ligne** dont les sources d'information ne sont pas toujours fiables et qui peuvent engendrer de l'inquiétude ou du découragement des patientes par le partage de mauvaises expériences (1). De plus, les informations internet portant sur l'endométriose ne sont pas complètes, il manque des informations sur les auteurs et les sources d'information. Il est donc essentiel que les patientes soient vigilantes et attentives à la pertinence des sources d'information des groupes en ligne ou des articles sur internet (1).

PARTIE II - Prise en charge de la douleur dans l'endométriose

II.A. Prise en charge thérapeutique de la douleur

La prise en charge de l'endométriose repose sur une prise en charge thérapeutique associée ou non à une prise en charge chirurgicale afin d'extraire les foyers endométriaux. La stratégie chirurgicale souvent réalisée par coelioscopie et la prise en charge pluridisciplinaire de l'infertilité associant chirurgie et techniques de procréation médicalement assistée (PMA) dans l'endométriose ne seront pas abordées dans cette thèse (4) (1).

La prise en charge thérapeutique de l'endométriose repose sur un traitement hormonal de fond associé ou non à l'utilisation d'un traitement antalgique. Lors de la délivrance, le pharmacien d'officine veillera à rappeler les conditions de prise, les principaux effets indésirables et l'absence de contre-indications (4) (1).

II.A.1. L'impact des traitements hormonaux sur la douleur

II.A.1.a. Stratégie générale de la prise en charge hormonale de l'endométriose

Tout d'abord, l'endométriose étant une pathologie oestrogéno-dépendante, la **fonction ovarienne est mise au repos** par les pilules oestro-progestatives, les pilules ou dispositif intra-utérin (DIU) progestatifs, les analogues de la GnRH limitant ainsi l'effet des oestrogènes *(cf Annexe 4).* Ainsi, des aménorrhées, induites par ces traitements, permettent **une réduction des douleurs** et limitent l'évolution de l'endométriose par **atrophie des lésions endométriosiques.** Par leur action contraceptive, ces traitements ne peuvent être utilisés uniquement si un projet de grossesse n'est pas envisagé (4) (1) (2).

De plus, **le choix hormonal dépend de la patiente** et est notamment guidé par ses choix, les effets indésirables induits et les contre-indications communes aux traitements hormonaux tels que les accidents thrombo-emboliques veineux, les hémorragies génitales ou une infection hépatique sévère (4) (20).

La stratégie de prise en charge hormonale de l'endométriose émise par l'HAS (*Figure 5)* consiste à recommander en première intention l'utilisation de **pilules oestro-progestatives** ou le **dispositif-intra utérin** (DIU) *Minera*® au lévonorgestrel. Une gestion de la douleur semble positive avec ces 2 traitements (4).

En deuxième intention, la **pilule microprogestative** au désogestrel ou **l'implant à l'étonogestrel** sont utilisés si les traitements de première intention ne sont pas satisfaisants en terme d'effets indésirables ou en cas de présence de contre-indications. Des **traitements macroprogestatifs** peuvent également être utilisés hors AMM en continue pour induire une aménorrhée et limiter les douleurs (4).

Pour finir, en dernière intention, des **analogues de la GnRH** peuvent être utilisés mais sur une durée de 6 à 12 mois (selon les AMM). En effet, le blocage de l'action des estrogènes induit des effets indésirables similaires à la ménopause (bouffées de chaleurs, sécheresse vaginale, baisse de la minéralisation osseuse). Afin de limiter ces effets indésirables, une *add-back thérapie* à base d'estrogène est instaurée avant le 3è mois de traitement (4).

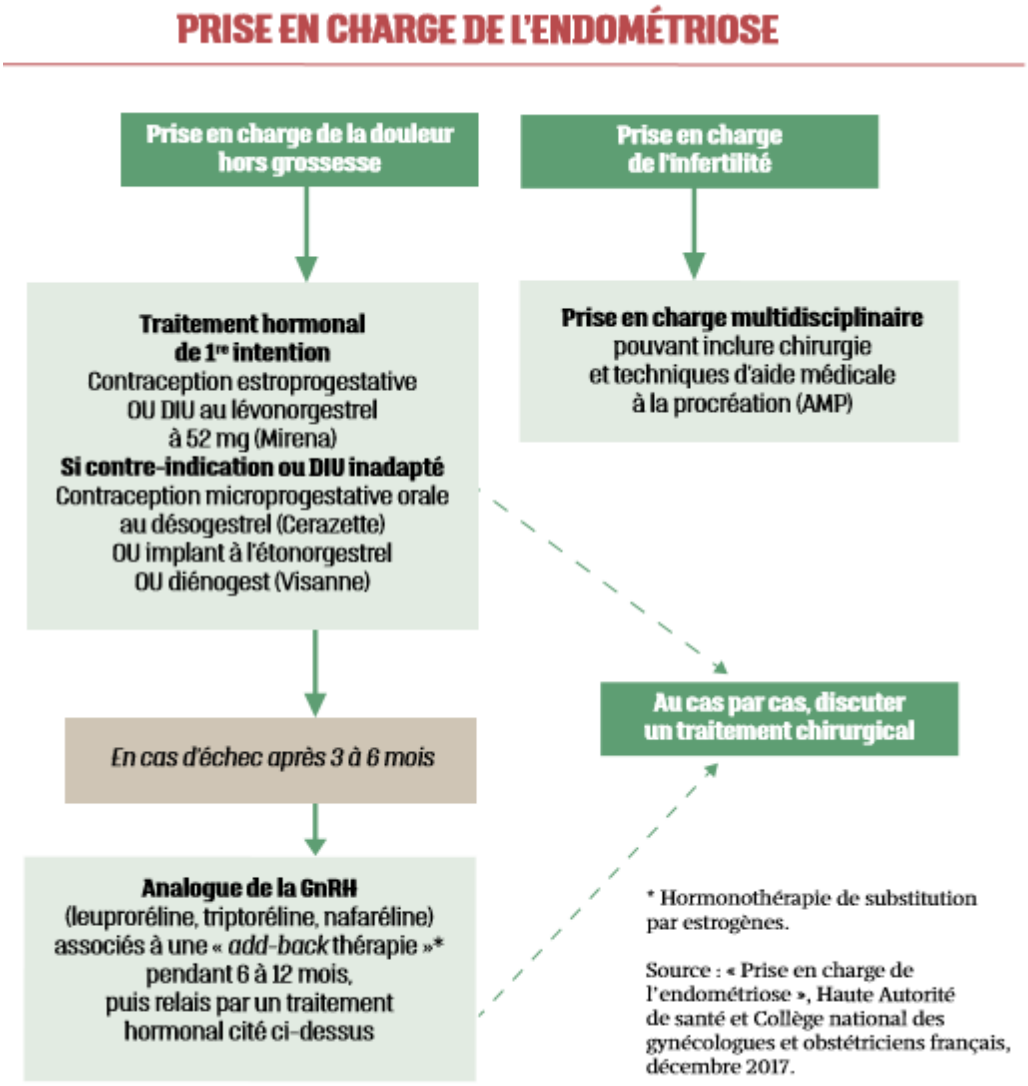


Figure 5:Stratégie générale de la prise en charge hormonale de l'endométriose (issue de (4))

II.A.1.b. Place des oestroprogestatifs dans la prise en charge de l'endométriose

Efficacité des oestroprogestatifs dans l'endométriose

Tout d'abord, les pilules oestroprogestatifs sont utilisées en première intention dans la prise en charge de la douleur dans l'endométriose. Néanmoins, aucune étude n'a été réalisée pour prouver une efficacité supérieure des pilules oestroprogestatifs par rapport aux autres classes thérapeutiques utilisées dans l'endométriose (progestatif, agoniste de la GnRH) (1).

Du plus, par l'absence d'études comparant l'efficacité des différentes générations de pilules dans l'endométriose, le choix du contraceptif repose sur les contre-indications et sur les recommandations de **bonne pratique d'usage des contraceptifs oestroprogestatifs** de la HAS en 2011 (1). Ainsi, en raison du risque thromboembolique veineux avec les pilules de 3è et 4è génération, la pilule de 2è génération à base de lévonorgestrel associée à un dosage faible d'éthinylestradiol (20 µg) sera privilégiée (4).

D'autre part, dans l'endométriose, les pilules oestroprogestatives induisent une **diminution des dysménorrhées, des dyspareunies et des douleurs chroniques** (4). Cette efficacité sur la gestion de la douleur a été démontrée chez les femmes non opérées. Chez les femmes opérées, les contraceptifs oestroprogestatifs semblent efficaces sur les dysménorrhées tandis que les résultats sont variables sur les dyspareunies ou les douleurs pelviennes chroniques (1).

Aussi, si les dysménorrhées persistent pendant la semaine d'interruption du contraceptif**, une prise continue** sera envisagée pour induire une aménorrhée. Cependant, les données scientifiques ne démontrent pas une meilleure efficacité d'une prise cyclique contre une prise continue de la pilule sur les dysménorrhées (4) (1). D'autre part, **une diminution du volume des endométriomes** a été démontrée par la prise de contraceptifs oestroprogestatifs de manière cyclique (1). Le risque de récidive des endométriomes opérés est également limité par la prise de contraceptifs oestroprogestatifs, sans différence entre prise continue ou cyclique (1).

Pour finir, **en cas de lésions recto vaginales**, l'utilisation d'anneau contraceptif NUVARING® par voie vaginale ou du patch EVRA® par voie cutanée semble limiter les **dysménorrhées et les dyspareunies.** Aucune étude n'a été réalisée pour comparer contraceptifs oestroprogestatifs par voie orale par rapport aux autres voies. Néanmoins, les anneaux contraceptifs semblent plus pertinents que les dispositifs transcutanés en terme d'efficacité et en terme d'observance (beaucoup d'abandons pour les patchs) (4) (1). Il semble

également que le patch EVRA® soit associé à un risque plus élevé de risque thrombo-embolique et n'est donc pas utilisé en première intention (20).

Spécialités utilisées dans l'endométriose

Le tableau ci-dessous synthétise les différentes spécialités existantes classées en fonction des générations de pilules (20). Les pilules oestroprogestatives sont utilisées hors AMM dans l'endométriose (1).

	Œstrogène	Progestatif	Spécialités
Les pilules oestro-progestatives			
2è génération	Ethinylestradiol	Lévonorgestrel	*Pilules monophasiques* -Minidril, Ludeal, Optidril -Leeloo, Lovavulo, Optilova *Pilules biphasique* -Adepal, Pacilia -Seasonique *Pilules triphasiques* -Daily, Evanecia, Trinordiol
3è génération	Ethinylestradiol	Désogestrel	*Pilules monophasiques* -Varnoline, Desobel -Varnoline continu -Mercilon, Desobel 20, Optideso 20
	Ethinylestradiol	Gestodène	*Pilules monophasiques* -Carlin, Minulet, Optinesse -Harmonet, Meliane -Melodia, Minesse, Optinesse 15 *Pilules triphasiques* -Perleane
	Ethinylestradiol	Norgestimate	*Pilule triphasique* -Triafemi
4è génération	Ethinylestradiol	Chlormadinone	*Pilules monophasiques* -Belara, Belara continu
	Ethinylestradiol	Drospirénone	-Jasmine, convuline, Drospibel -Jasminelle, Belanette, Izeane -Jasminelle continue -Yaz
	Estradiol	Diénogest	-Qlaira
	Estradiol	Acétate de nomégestrol	-Zoely
Patch contraceptif oestroprogestatif			
EVRA®	Ethinylestradiol	Norelgestromine	-Mise en place sur la base de l'abdomen ou sur la fesse

			-Changement du patch toutes les semaines pendant 3 semaines puis une semaine de pause
Anneau vaginal contraceptif oestroprogestatif			
NUVARING®	Ethinylestradiol	Gestodène	-Mise en place comme un tampon vaginal 3 semaines par mois puis une semaine d'interruption. -EI : risque de vaginites

Figure 6 : Synthèse des spécialités oestroprogestatives utilisées dans l'endométriose

Conditions de prises

Les pilules oestroprogestatives sont prises **à heure fixe** pendant 21 jours puis une semaine d'interruption où aura lieu une hémorragie de privation. Un oubli inférieur à 12h est toléré pour maintenir la contraception. Si l'oubli est supérieur à 12h, la contraception n'est plus assurée et une contraception mécanique (préservatifs) pendant au moins une semaine et l'usage d'une pilule du lendemain (si rapport sexuel) devront être envisagés. (4) (20) Associer la prise à un geste quotidien (brossage des dents) ou mettre une alarme sont des astuces limitant les oublis.

Principaux effets indésirables

Au moment de la délivrance, il conviendra de rappeler les principaux effets indésirables associés aux oestroprogestatifs comme les nausées, prise de poids, tensions mammaires, acné, saignements intermenstruels ou aménorrhées, modification de la libido … (4) (20)

De plus, le risque majeur associé aux oestroprogestatifs est le **risque de thrombose veineuse ou artérielle**. Ce risque est favorisé par la tabagisme, le surpoids, l'âge, une immobilisation à la suite d'une intervention chirurgicale. Ainsi, un arrêt de la pilule est envisagé en cas d'accidents vasculaires ou thrombo-emboliques (AVC, infarctus, thrombose veineuse ou embolie pulmonaire), d'hypertension artérielle, de céphalées intenses, d'une tumeur du sein ou de l'utérus ou encore un diabète. De ce fait, **un bilan lipido-glucidique** ou **un examen clinique des seins** devront être réalisés avant la prise du traitement puis tous les ans. A partir de 25 ans, un frottis cervico-vaginal devra également être réalisé tous les 3 ans (4) (20)

Interactions médicamenteuses et contre-indications

Lors de la délivrance, le pharmacien veillera à l'absence de contre-indications absolues telles que des antécédents ou un risque élevé de thrombose veineuse ou artérielle (hypertension, diabète, obésité, tabagisme important), des migraines avec aura, une hyperlipidémie, une affection hépatique ou encore un cancer hormono-dépendant. (4) (20)

De plus, les interactions médicamenteuses principalement **avec les inducteurs enzymatiques** (rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, antirétroviraux …) devront être recherchées. En cas de baisse de morale, il faudra interpeller la patiente sur **l'absence d'utilisation du millepertuis**, plante inductrice enzymatique puissante, pouvant rendre inefficace la pilule sur ses propriétés contraceptives ou antalgiques. Les pilules oestro-progestatives semblent également diminuer les concentrations plasmatiques de lamotrigine, une prise associée est déconseillée car pouvant induire des crises d'épilepsie. (4) (20)

II.A.1.c. Place des progestatifs dans la prise en charge de l'endométriose

Efficacité des progestatifs dans l'endométriose

Dans la prise en charge de l'endométriose, le dispositif intra-utérin (DIU) dosé à 52mg au lévonorgestrel (MIRENA) est utilisé en première intention tandis que les traitements microprogestatifs ou macroprogestatifs sont utilisés en 2è intention en cas de contre-indications aux pilules oestroprogestatifs ou au DIU (1) (4). **Une réduction des douleurs** liée à l'endométriose a été démontré avec l'utilisation des progestatifs (1).

En utilisation hors AMM dans l'endométriose, la spécialité MIRENA® induit **une réduction de la douleur de 6 points** sur 10 sur une échelle visuelle analogique (EVA), une **diminution du volume des règles** chez les femmes ayant une adénomyose ainsi qu'une **atrophie de l'endomètre** rendant l'utérus impropre à la nidation (4) (20). De plus, chez les femmes non opérées, une efficacité sur la gestion de la douleur est semblable pour MIRENA® et les agonistes de la GnRH (GnRHa) tandis que chez les femmes opérées, la réduction des dysménorrhées et l'apport positif sur la qualité de vie sont équivalentes entre ces 2 spécialités. Cependant, au bout d'un an, le risque d'inefficacité antalgique du traitement est plus élevé pour le DIU que pour les GnRHa (1). Néanmoins, aucune étude n'a démontré l'efficacité de KYLEENA® (DIU dosé à 19,5 mg de lévonorgestrel) et n'est donc pas recommandé dans l'endométriose. (4)

Aussi, en deuxième intention, en cas de contre-indications aux oestro-progestatifs et en l'absence de thrombose veineuse évolutive, les pilules microprogestatives au désogestrel présentent une alternative intéressante hors AMM chez les femmes non opérées (1). En effet, l'aménorrhée induite par la prise continue du microprogestatif induit une **diminution de la douleur d'au moins 2 sur 10 sur l'EVA** dans le cadre de l'endométriose. D'autre part, les pilules microprogestatives seraient plus efficaces que NUVARING (anneau vaginal oestroprogestatif) chez les femmes non opérées (4) (1). L'efficacité semble similaire entre

pilules microdosées au désogestrel et les pilules oestroprogestatives chez les femmes opérées (1).

De plus, certains macroprogestatifs ont l'AMM dans l'endométriose tels que chlormadinone, médrogestone, médroxyprogestérone tandis que d'autres spécialités couramment utilisées ont un usage hors AMM (nomégestrol, promégestone, cyprotérone). Cependant, l'absence de données récentes sur l'efficacité dans l'endométriose ne permet **pas de recommander ces spécialités chez les femmes non opérées** (4) (1). D'autre part, une absence d'efficacité chez les femmes endométriosiques non opérées a été montrée avec une prise de 30 mg par jour de DUPHASTON (Dydrogestérone) (1). Néanmoins, chez les **femmes opérées, les macroprogestatifs sont plus efficaces** qu'une spécialité oestroprogestative prise en continue (1).

Pour finir, NEXPLANON (implant macroprogestatif sous cutané) a montré une **réduction de la douleur** chez les femmes endométriosiques non opérées (4) (1).

Spécialités progestatives utilisées dans l'endométriose

Le tableau ci-dessous regroupe les spécialités progestatives recommandées dans l'endométriose en précisant si elles ont l'AMM ou non dans cette pathologie ainsi que les conditions de prise que le pharmacien rappellera lors de la délivrance afin d'optimiser l'adhésion thérapeutique et l'observance de la patiente (20) (1) (4).

Composition	Spécialité	Utilisation dans l'endométriose	AMM
Les DIU au progestatif			
Lévonorgestrel 52 mg	MIRENA	-Pose pour 5 ans maximum -Pose à effectuer en première partie de cycle (juste après les règles)	NON *AMM limitée à la contraception et aux ménorragies*
Pilules microprogestatives			
Désogestrel 75 µg	ANTIGONE CLAREAL OPTIMIZETTE CERAZETTE DESOPOP LACTINETTE	-1 comprimé par jour à la même heure en prise continue y compris pendant les règles -En cas d'oubli, un délai de 12h est possible pour maintenir la contraception.	NON *AMM limitée à la contraception*
Pilules macroprogestatives			
Chlormadinone 5 ou 10 mg	LUTERAN	10 mg/jour en continue.	OUI
Médrogestone 5 mg	COLPRONE	5 à 15 mg/jour en continue ou discontinu du 5è au 25è jour du cycle	OUI

Nomégestro 5mg	LUTENYL	5 mg/jour	NON
Promégestone 0,250 mg – 500 mg	SURGESTONE	0,125 à 0,5mg/jour *Arrêt de commercialisation le 15/06/2020*	NON
Cyprotérone 50 mg	ANDROCUR	50mg/jour	NON
Dydrogestérone 10 mg	DUPHASTON	30 mg/jour en continue ou discontinu du 5è au 25è jour du cycle	OUI
Progestatif injectable			
Médroxyprogestérone 250mg/5mL	DEPO-PRODASONE	150 à 250 mg/mois *Effet anti-oestrogénique limitant la prolifération des foyers endométriaux*.	OUI
Progestatif en implant sous-cutané			
Etonogestrel 68 mg	NEXPLANON	-Implant sous-cutané mis en place au niveau de la face interne du bras par un praticien expérimenté car risque de migration vasculaire thoracique. -Implant à retirer dès que la patiente le désire ou dans la limite de 3 ans. -La patiente doit vérifier 1 à 2 fois par mois que l'implant est toujours en place.	NON

Figure 7 : Synthèse des spécialités progestatives utilisées dans l'endométriose

Les principaux effets indésirables

Tout d'abord, concernant le stérilet MIRENA®, un **risque de spotting** (saignements irréguliers) particulièrement les 3 premiers mois suivi d'une aménorrhée peut être présent. Au moment de la pose, des douleurs abdomino-pelviennes peuvent survenir. Il est également décrit fréquemment des céphalées, tension mammaire, acné voir de l'anxiété (4) (20).

De plus , concernant les pilules microprogestatives au désogestrel 75 µg, les principaux effets indésirables retrouvés sont des **irrégularités menstruelles** (10 à 30% des cas après 2 à 3 mois d'utilisation) induisant des spotting, aménorrhées voir des métrorragies. Un **hyperoestrogénie relative** peut être présente induisant de l'acné, des mastodynies, des céphalées, une modification de l'humeur voir une prise de poids (4) (20).

D'autre part, des **irrégularités menstruelles**, une atrophie de l'endomètre avec des saignements inter-menstruels ou une aménorrhée peuvent être retrouvés lors de la prise de pilules macroprogestatives. Sont également décrits des **effets hépatiques** (risque d'ictères cholestatiques) ou des **effets androgéniques** (prise de poids, acné, augmentation de la pilosité, risque cardiovasculaire augmenté avec une diminution des HDL cholestérol) (20). Un

risque de méningiome associé à la prise de LUTERAN et LUTENYL a été identifiée dans une étude épidémiologique. Des recommandations préliminaires en faveur d'un maintien de commercialisation ont été émises par l'ANSM le 17/06/2020 avant des recommandations définitives qui seront établis au cours de l'automne 2020 (21).

Pour finir, NEXPLANON® peut induire des **irritations, ecchymoses**, douleurs lors du retrait ou de la pose de l'implant. **Des saignements** peu fréquents (50%) ou plus fréquents (9%) au premier trimestre, des saignements prolongés, une aménorrhées, de l'acné, des céphalées, une prise de poids ou des douleurs mammaires ont également été décrits (4) (20).

Interactions médicamenteuses, contre-indications et suivi thérapeutique

Tout d'abord, par l'action mécanique locale des stérilets, il n'existe **pas d'interactions médicamenteuses contre-indiquées**. Toutefois, il est déconseillé d'utiliser de l'aspirine (>3 g) ou des AINS à très fortes doses en raison du risque hémorragique. Avant la pose du stérilet, le praticien s'assurera de **l'absence de contre-indications** dont l'absence de grossesse, d'infection génitale ou du col utérin, d'anomalies de l'utérus ou de tumeurs sensibles aux progestatifs dont le cancer du sein. Par la suite, **une surveillance clinique** sera effectué 3 mois après la pose puis tous les ans avec éventuellement une échographie si absence de visualisation des fils. En cas de douleurs, de saignements fréquents, de pertes malodorantes ou de retard des règles, la patiente devra consulter rapidement son gynécologue (4) (20).

De plus, **les rétinoïdes** annulent l'action contraceptive des pilules microprogestatives, leur association est contre-indiquée. Comme les pilules oestroprogestatives, l'association **d'inducteurs enzymatiques** (antirétroviraux ou millepertuis) est déconseillée car ils diminuent l'action de ces pilules (contraceptive et antalgique). Avant toute initiation, l'absence de contre-indications sera évaluée : une insuffisance hépatocellulaire, hépatites, cancer du sein ou de l'utérus. Un bilan clinique initial puis un suivi gynécologique régulier avec examen des seins, de l'utérus et frottis cervico-vaginaux est recommandé (4) (20).

D'autre part, les contre-indications telles que **les méningiomes**, les **affections graves hépatiques** ou les antécédents de **maladie thrombo-embolique** devront être écartées pour initier un traitement macroprogestatif. Un arrêt du traitement est envisagé en cas d'apparition de troubles de la vision, de céphalées importantes, d'altération de la fonction hépatique ou de symptômes thrombo-emboliques (20).

Pour finir, lors de la pose de l'implant NEXPLANON®, l'absence de grossesse, d'accident thromboembolique veineux évolutif, d'HTA non contrôlée, d'affection hépatique sévère ou de tumeurs progestatives-dépendantes devra être recherchée. En complément de l'examen gynécologique (sein, utérus et frottis cervico-vaginal), une surveillance clinique

régulière sera mise en place afin de contrôler la tension artérielle, le poids et le bilan gluco-lipidique. L'association **d'inducteurs enzymatiques** pouvant rendre la contraception et la gestion de la douleur inefficace (4) (20).

II.A.1.d. Place des agonistes de la GnRH dans la prise en charge de l'endométriose

Efficacité et mécanisme d'action des analogues de la GnRH dans l'endométriose

Tout d'abord, **en dernière intention**, les agonistes de la GnRH (GnRHa) tels que la leuporéline, la triptoréline ou la nafaréline sont utilisés dans la prise en charge de l'endométriose. En effet, **un contrôle des dysménorrhées et des douleurs** a été démontré par une diminution de 3 à 6 points de l'échelle EVA au bout de 10 mois de traitements (4) (1). Chez les femmes non opérées, une amélioration des douleurs est constatée dès le premier mois de prise de GnRHa. Au bout de 3 à 6 mois d'utilisation, il n'y a pas de différences d'efficacité antalgique selon la voie utilisée (voie sous-cutanée ou voie nasale). U**n impact positif sur la qualité de vie** et la consommation des AINS des patientes sont associés aux GnRHa. Il semblerait que les GnRHa soient **plus efficaces dans le contrôle des dysménorrhées ou des dyspareunies** que les contraceptifs oestroprogestatifs pris de manière cyclique tandis qu'il n'existe pas de différence entre GnRHa et les progestatifs (Danazol par VO ou MIRENA) (1). D'autre part, chez les femmes opérées, les pilules oestroprogestatives et les GnRHa ont la **même efficacité** sur les douleurs. Le risque de récidive à 5 ans n'est pas réduit si un traitement par GnRHa est effectué durant 3 mois en post-opératoire (1).

Pour finir, le mécanisme d'action des GnRHa se fait un deux temps. Les 2 premières semaines entraînent **une augmentation du taux d'estradiol** *(« effet flare-up »)* induit par une élévation initiale des taux d'hormones gonadotropes hypophysaires (LH, FSH). Une association avec un contraceptif est nécessaire le premier mois afin que le traitement et l'aménorrhée se mettent en place. Dans un deuxième temps, la poursuite des GnRHa bloque de manière réversible l'axe hypophyso-gonadique entraînant une inhibition des sécrétions de FSH et LH. Ainsi, **une chute du taux d'estradiol** induit une **castration oestrogénique**, réversible à l'arrêt du traitement, ayant pour effet une évolution ralentie des lésions endométriosiques (4) (20).

Néanmoins, cette castration oestrogénique s'apparentant à une ménopause artificielle induit des effets indésirables tels que **les bouffées de chaleurs ou la baisse de la densité osseuse** … Afin d'améliorer la qualité de vie et limiter ces effets secondaires, **une *add-back***

thérapie associant un œstrogène (Valérate d'estradiol (PROGYNOVA®) 2 mg par jour) et un progestatif (promégestone (SURGESTONE®) 0,5 mg par jour) est recommandé pour un traitement de leuporéline supérieur à 6 mois. A noter, que cette hormonothérapie de substitution ne modifie pas l'efficacité antalgique des GnRHa. En pratique, la prise d'une pilule oestroprogestative peut être poursuivie pour constituer *l'add-back therapie* (20) (1) (4) (2).

Spécialités analogues de la GnRH utilisées dans l'endométriose

La leuporéline, la triptoréline et la nafaréline sont les analogues de la GnRH ayant une **AMM dans l'endométriose**. Néanmoins, en raison du risque de perte de densité osseuse, l'utilisation est **limitée à 6 mois voire 12 mois** (uniquement pour la leuporéline) si le traitement est associé à **une *add-back thérapie*** à partir du 3ème mois (même voire avant) (4) (1) (20).

Molécule	Spécialité	Utilisation dans l'endométriose	AMM
Triptoréline			
Triptoréline 3 mg ou 11,25 mg	DECAPEPTYL LP *(Flacon)*	***Par voie IM*** -1 injection de 3 mg toutes les 4 semaines *Ou* -1 injection de 11,25 mg toutes les 12 semaines	OUI *Durée limitée à 6 mois*
Triptoréline 3,75 mg	GONAPEPTYL LP *(Seringue préremplie)*	***Par voie IM ou SC*** -1 injection toutes les 4 semaines	
Leuporéline			
Leuporéline 3,75 mg ou 11,25 mg	ENANTONE LP *(Flacon et seringue pré-remplie)*	***Par voie IM ou SC*** -1 injection de 3,75 mg toutes les 4 semaines *Ou* -1 injection de 11,25 mg toutes les 12 semaines	OUI *Durée limitée à 6 mois* *OU* *12 mois si associé à une add-back thérapie*
Nafaréline			
Nafaréline 200 µg par pulvérisation	SYNAREL	***Par voie intra-nasale*** -Une pulvérisation le matin dans une narine puis le soir dans l'autre soit 400 µg par jour *Ou* -Possibilité d'une pulvérisation dans chaque narine matin et soir soit 800 µg par jour.	OUI *Durée limitée à 6 mois*

Figure 8 : Synthèse des spécialités agonistes de la GnRH utilisées dans l'endométriose (inspirée de (1), (20) et (4))

Conditions de prises et effets indésirables

Concernant la triptoréline et la leuporéline, les **injections par voie intra-musculaire (IM)** sont réalisées par une infirmière à domicile. Néanmoins, si la patiente le souhaite, il est possible de former elle ou quelqu'un de son entourage pour effectuer les injections par voie sous-cutanée (SC) avec les seringues pré-remplies.

De plus, pour la nafaréline, il est conseillé **de nettoyer le nez** avant l'administration biquotidienne des doses intranasales. Si une autre spécialité nasale et plus particulièrement un décongestionnant est utilisé, celui-ci sera **administré 30 minutes après le SYNAREL**. En cas de rhume, le traitement par SYNAREL sera poursuivi. En cas d'éternuement après sa prise, une dose sera renouvelée. Afin d'assurer une bonne efficacité et réussite du traitement par GnrHa, **une bonne adhésion et observance** par la patiente sont essentielles (4) (20)

Pour finir, comme évoqué précédemment, l'induction d'une **ménopause artificielle** par les agonistes de la GnRH (bouffées de chaleurs (70%), céphalées (34%), déminéralisation osseuse…) nécessite l'association d'une ***add-back thérapie*** (association oestrogène-progestatif) en cas de traitement par GnRHa supérieur à 6 mois (4) (20) (1).

Interactions médicamenteuses, contre-indications et suivi thérapeutique

Avant l'initiation du traitement, il conviendra de vérifier **l'absence de grossesse** ou la présence d'une **ostéoporose avancée**. Il est recommandé de commencer le traitement dans les 5 premiers jours du cycle ou à n'importe quel moment lorsque la patiente prend une spécialité oestroprogestative en continue (20) (4).

Les agonistes de la GnRH induisant un allongement de l'intervalle QT ou des torsades de pointes, le pharmacien vérifiera lors de la délivrance les traitements concomitants n'induisent pas les mêmes effets tels que les antiarythmiques, la dompéridone, l'hydroxyzine, l'escitalopram …

Pour finir, si une *add-back thérapie* est associé, les effets indésirables seront limités. Néanmoins, en cas d'absence *d'add-back thérapie,* un suivi de la perte de densité osseuse est recommandé avec éventuellement une **supplémentation en calcium et vitamine D** afin de limiter le risque d'ostéoporose. En cas de saignements utérins au-delà du premier mois de traitement d'analogues de la GnRH, une consultation médicale devra être envisagée (4) (20).

II.A.2. Les traitements antalgiques

Dans un premier temps, les traitements antalgiques peuvent être utilisés pour gérer les douleurs survenant de manière ponctuelle telles que les dysménorrhées. Si leur consommation est excessive ou que leur activité antalgique est insuffisante, un traitement de fond hormonal est mis en place. Ainsi, les antalgiques seront utilisés uniquement lors des « crises douloureuses » et leur utilisation sera réduite.

En première ligne, le pharmacien d'officine sera vigilant **aux surconsommations d'antalgiques** en automédication ou sur prescription. Associée à un tableau clinique caractéristique de l'endométriose, il n'hésitera pas à orienter la patiente vers un spécialiste afin que celui-ci puisse établir rapidement un diagnostic et mettre en place en traitement adapté pour la gestion de la douleur.

II.A.2.a. Rappel sur la classification des antalgiques

D'après la classification de l'organisation mondiale de la Santé (OMS), les antalgiques sont catégorisés en **3 paliers** (non opioïdes, opioïdes faibles et opioïdes forts) et sont utilisés en fonction de l'intensité de la douleur évaluée à l'aide des échelles telles que l'échelle EVA. Cette classification est essentielle pour la prise en charge des douleurs chroniques ou des douleurs aigües (1) (22).

Des médicaments « adjuvant » dits **« co-analgésiques** » peuvent être associés. Ils sont définis comme ayant un effet antalgique modeste mais qui, associé à un autre, peuvent potentialiser l'action de celui-ci et éviter de prescrire un antalgique de palier supérieur (22).

Palier	***Type de molécules***	***Niveau d'intensité pris en charge***
Antalgique de palier I	Analgésiques périphériques ou non morphiniques	Intensité faible
Antalgique de palier II	Analgésiques centraux ou morphiniques faibles	Intensité modérée ➢ *Utilisés seuls ou associés à des antalgiques de palier I*
Antalgique de palier III	Agonistes morphiniques forts ou ago-antagoniste	Intensité forte

Figure 9 : Classification des antalgiques par l'OMS

LES PRINCIPAUX MÉDICAMENTS ANTALGIQUES				
	ANTALGIQUES PALIER I	ANTALGIQUES PALIER II	ANTALGIQUES PALIER III	TRAITEMENTS ADJUVANTS
VOIE ORALE	**Paracétamol** *Dafalgan®* *Doliprane®* *Efferalgan®* **Anti-Infl. Non Stéroïdiens** *Diclofénac (Voltarène®)* *Kétoprofène (Profénid®)* *Celecoxib (Celebrex®)* *Ibuprofène (Advil®)* *Naproxène (Apranax®)* *Indométacine (Indocid®)* *Piroxicam (Feldène®)* *Flurbiprofène (Cebutid®)* **Aspirine** **Noramidopyrine** *(Viscéralgine forte®)*	**Paracétamol-Codéine** *Dafalgan codéine®* *Efferalgan codéiné®* *Codoliprane®* *Algisedal®* **Paracétamol-Dextropopoxyphène** *Di-Antalvic®* ***/!\ Retiré du marché*** **Dihydrocodéine** *Dicodin®* **Tramadol** *Topalgic®, Contramal®, Zamudol®* **Paracétamol-Tramadol** *Ixprim®, Zaldiar®*	**Sulfate de Morphine** *Actiskénan®, Sévrédol®* *Skénan® LP* *Moscontin®* *Kapanol® LP* **Hydromorphone** *Sophidone® LP* **Oxycodone** *Oxynorm®* *Oxycontin® LP*	**Antispasmodiques** *Spasfon® (Phloroglucinol)* *Débridat® (Trimébutine)* *Météospasmyl® (Alvérine)* **Myorelaxants** *Coltramyl®* *Myolastan®* **Corticostéroïdes** *Prednisone (Cortancyl®)* *Prednisolone (Solupred®)* *Methylprednisolone (Solumedrol®)* **Hypnotiques, Anti-épileptiques** **Bisphosphonates, Calcitonine** **Anti-dépresseurs**
VOIE PARENTÉRALE	**Paracétamol** *Perfalgan®* **Anti-Infl. Non Stéroïdiens** *Diclofénac (Voltarène®)* *Kétoprofène (Profénid®)*	**Tramadol** *Topalgic®, Contramal®* **Néfopam** *Acupan®*	**Chlorydrate de Morphine** *Morphine injectable*	**Antispasmodiques** *Spasfon®, Débridat®* **Myorelaxant** *Coltramyl®* **Corticostéroïde** *Solumedrol®*
VOIE TRANSDERMIQUE			**Fentanyl transdermique** *Durogésic®*	**Lidocaïne/Prilocaïne** *Emla®, Emlapatch®* **Lidocaïne** *Xylocaïne®* **Capsaïcine**

Figure 10 : Présentation de la classification des antalgiques (issue de (22))

II.A.2.b. Les antalgiques utilisés dans l'endométriose

II.A.2.b.i. Les antalgiques de palier I

Tout d'abord, par sa bonne tolérance, le paracétamol est l'antalgique de palier I utilisé en première intention. Néanmoins, il n'existe pas de données scientifiques évaluant l'efficacité du paracétamol dans l'endométriose douloureuse et il n'est donc pas recommandé. Au comptoir, le pharmacien indiquera au patient **les posologies maximales** (500mg (>27kg) à 1g (>50kg) par prise, toutes les 6 heures, maximum 4 fois par jour). Il rappellera de ne pas associer plusieurs spécialités ayant du paracétamol pour éviter **les risques de surdosages** pouvant se traduire par des atteintes hépatiques (20) (1) (4).

D'autre part, des études réalisées sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont prouvé leur efficacité dans les douleurs liées à l'endométriose. Les AINS seront ainsi utilisés **en première intention** par rapport au paracétamol dans l'endométriose (1) (4). En

effet, sur les dysménorrhées primaires, la HAS note que les AINS sont plus efficaces qu'un placébo et elle relève qu'il n'existe pas de différence de propriétés antalgiques entre le naproxène, le diclofénac ou l'ibuprofène. D'autre part, dans le cadre de l'endométriose, une méta-analyse *Cochrane* de 2009 montre **une réduction des douleurs de 83%** après la prise de naproxène contre 41% suit à la prise d'un placebo est décrite. Néanmoins, il semblerait ne pas exister de différences significatives entre placebo et naproxène (*OR 3,27 IC 95 % 0,61-17,69)* (1).

Etant donnés les effets indésirables de types **brûlures gastriques ou atteintes rénales**, ceux-ci ne permettent pas un usage sur du long terme d'AINS, leur utilisation n'est recommandée uniquement sur des courtes périodes (1) (4) (20). Ainsi, au comptoir, le pharmacien d'officine s'assurera de la **bonne tolérance digestive**. Afin d'assurer une bonne gestion de la douleur, le traitement devra être **débuté dès apparition des manifestations douloureuses** et poursuivre les prises à intervalle régulier afin d'éviter que les douleurs se réinstallent. Par exemple, pour l'ibuprofène, la prise est toutes les 6 heures maximum 3 fois par jour au cours des repas ou d'une collation. (4) (20)

Pour finir, aucune étude n''étant été réalisé avec l'ACUPAN® (néfopam), **son utilisation n'est pas justifiée dans l'endométriose** (1). Néanmoins, cet analgésique non morphinique a une action au niveau central en inhibant la recapture de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine. Très intéressant pour son action antalgique sur **des douleurs aiguës de type post-opératoire,** l'ampoule peut être prise hors AMM par voie orale sur un sucre toutes les 4 à 6 heures sans dépasser 6 prises par jour. Par son action anticholinergique, le pharmacien veillera à l'absence d'utilisation de spécialités ayant le même effet. En cas d'association, des effets atropiniques tels que sécheresse buccale, tachycardie, palpitations, rétention urinaire ou confusion mentale peuvent apparaître (20).

II.A.2.b.ii. Les antalgiques de palier II

D'après la HAS, il n'existe **pas de données scientifiques évaluant l'efficacité des opioïdes de palier II dans l'endométriose douloureuse** (1).

Néanmoins, la codéine, le tramadol ou l'opium, utilisés seul ou en association avec le paracétamol, sont des antalgiques intéressants pour la gestion de la douleur lorsque les antalgiques de palier I ne suffisent pas (1). En effet, ayant des risques de dépression respiratoire ou toxicomanogène réduits par rapport à la morphine, ces analgésiques opioïdes faibles sont des **alternatives intéressantes** par leur mécanisme d'action antalgique. Le

tramadol induit une inhibition de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine en plus de son action agoniste sur les récepteurs opioïdes µ (20).

En pratique, le pharmacien d'officine indiquera au patient les effets indésirables de types **nausées, vomissements, constipation et somnolence.** En cas d'intolérance à la molécule, une réévaluation voire une modification de l'antalgique pourra être effectuée par le médecin. Pour les spécialités associées au paracétamol (CO-DOLIPRANE, IXPRIM, LAMALINE…), le pharmacien rappellera au patient de ne pas associer de spécialités contenant du paracétamol seule, de veiller à l'intervalle de prise minimum de 4h (idéalement 6h) et de ne pas dépasser les doses journalières de paracétamol (20).

II.A.2.b.iii. Les antalgiques de palier III

Les antalgiques de palier III ne doivent être utilisés **uniquement en dernier recours pour les douleurs aigües d'intensité sévère.** Dans le cadre de l'endométriose, les douleurs sont décrites comme chroniques et **ne justifient pas l'usage des opioïdes forts** pour gérer ce type de douleur selon les recommandations de l'OMS. Le mise en place d'un traitement de fond hormonal devra être ainsi envisagé. D'autre part, aucune étude n'a été réalisée pour justifier l'usage des opioïdes forts dans l'endométriose douloureuse. (1)

II.A.2.b.iv. Les antalgiques utilisés dans les douleurs neuropathiques

Comme vu précédemment, les douleurs liées à l'endométriose peuvent être d'origine neuropathique expliquant en partie la manifestation des douleurs chroniques pelviennes. Ainsi, la prise en charge de ce type de douleur repose sur l'usage des **antidépresseurs tricycliques** (par exemple amitriptyptiline) ou des **antiépileptiques** (par exemple gabapentine) (1).

Aucune donnée scientifique ne démontre l'efficacité de ces 2 classes sur la gestion des douleurs liées à l'endométriose. Néanmoins, une étude prospective montre que l'utilisation seule de l'amitriptyline ou de la gabapentine ou l'association des 2 molécules permet **une réduction significative des douleurs pelviennes chroniques** dès le premier mois de traitement jusqu'à 2 ans d'utilisation. Ainsi, ces 2 molécules sont pertinentes pour limiter les douleurs pelviennes chroniques d'origine neuropathique (1).

II.A.3. Les nouvelles thérapeutiques

Les spécialités mentionnées dans cette partie sont d'utilisation récente ou en cours d'essai clinique et **ne disposent pas d'AMM** dans l'endométriose. Non recommandée dans

la prise en charge de cette pathologie par la HAS, le *figure 11* récapitule **les spécialités potentiellement intéressantes.**

Spécialité	Mécanisme d'action et effets dans l'endométriose	Conditions d'utilisation et précautions d'emploi
Les macroprogestatifs (20) (4) (1)		
VISANNE® 2 mg (Diénogest) *Macro-progestatif de synthèse dérivé de la nortestostérone dépourvu d'effet androgénique*	-Forte activité progestative →Inhibition de la production endogène d'estrogène →Atrophie du tissu endométrial -Action antalgique supérieure à un placébo dans l'endométriose -Efficacité semblable que les GnRHa sur les douleurs et la qualité de vie en préopératoire	-2 mg/jour en continu -AMM dans l'endométriose sans être remboursé (peu utilisé en pratique) -Inhibition de l'ovulation non systématique → Nécessité d'associer un contraceptif non hormonal
Les modulateurs sélectifs des récepteurs de la progestérone (SPRM) (1) (20)		
MIFEGYNE®, MIFEE® (mifépristone)	-Action antagoniste de la progestérone au niveau de l'endomètre sans effet anti-oestrogéniques associé : (1)	-AMM traditionnelle : Interruption Volontaire de Grossesse (IVG)
ELLAONE® (acétate d'ulipristal)	→ Inhibition de production des prostaglandines →Arrêt des saignements endométriaux →Blocage de la multiplication des cellules endométriales. -Action antalgique sur les douleurs endométriosiques liées à l'inflammation ou des saignements. (1)	-AMM traditionnelle : Contraception d'urgence
Les antagonistes de la GnRH (20) (1)		
ORILISSA® (Elagolix) *Commercialisé uniquement aux USA*	-Blocage complet et immédiat des hormones gonadotrophines LH et FSH → effet anti oestrogénique freinant l'évolution de l'endométriose	-Utilisation par voie orale -Effets indésirables similaires aux GnRHa : sécheresse vaginale, perte de minéralisation osseuse…

	-Différence avec les agonistes de la GnRH (GnrHa) où le blocage LH/FSH est progressif	-Coût très élevé
Les anti-aromatases (1) (20)		
FEMARA® (Létrozole) **ARIMIDEX®** (Anastrozole) **AROMASINE®** (Exemestane)	-Inhibition de l'aromatase responsable de la production endogène d'œstrogène à partir d'androgène -Limite l'inflammation en réduisant la synthèse de PGE2 stimulée par les œstrogènes	-Chez les femmes non ménopausées : associer un oestroprogestatif, un progestatif ou un agoniste de la GnRH pour avoir un blocage ovarien complet.
Les modulateurs des récepteurs sélectifs de l'œstrogène (SERM) (20) (1)		
EVISTA® (Raloxifène)	-Activité antagoniste au niveau de l'utérus : →Diminution de la taille des lésions endométriosiques →En post -opératoire : réapparition des douleurs plus rapides et fréquentes avec raloxifène contre placebo : *effets pro-oestrogéniques sur les foyers endométriaux ?*	-AMM traditionnelle : ostéoporose post-ménopausique (action agoniste sur les os) -Effets secondaires non négligeables : céphalées, baisse de morale, apparition de kyste ovarien
Inhibiteurs spécifiques de facteurs intervenant dans la physiopathologie (1)		
Inhibiteurs de TNF-α	-Médiateurs essentiels de l'inflammation présents en concentration élevée dans le liquide péritonéal -Inhibiteurs → Limite l'inflammation et les douleurs associées	-Utilisation traditionnelle dans les maladies chroniques inflammatoires (maladie de Crohn ou polyarthrite rhumatoïde)
Inhibiteurs de métalloprotéases matricielles (MMP)	-Excès d'activité des MMP dans l'endométriose → Dissémination, implantation et développement des cellules endométriosiques -Inhibiteurs → limite l'évolution	
Anti-VEGF	-Néoangiogenèse favorisée par les facteurs de croissance VEGF →	AVASTIN : étude préclinique sur murin

AVASTIN ® (bévacizumab)	croissance des foyers endométriaux par apport d'oxygène et nutriments	montre l'apoptose de lésions endométriosiques
Le cannabis (1) (23)		
-Absence de spécialité commercialisée pour l'usage du cannabis thérapeutique en France *-Uniquement en cours d'expérimentation depuis le 28/06/2019*	-Propriétés antalgiques -Absence d'études dans l'endométriose	-/!\ De nombreux effets indésirables dont *effets psychogènes* → rapport bénéfice/risque défavorable → Envisager des études avec l'usage des spécialités sans THC

Figure 11 : Nouvelles thérapeutiques potentielles dans l'endométriose

II.B. Les alternatives thérapeutiques complémentaires

II.B.1. Place des médecines alternatives dans l'endométriose

II.B.1.a. L'usage des alternatives thérapeutiques

La prise en charge des douleurs induites par l'endométriose peuvent **ne pas être suffisamment contrôlées** par les thérapeutiques « conventionnelles » énoncées dans les parties précédentes. De plus, les patientes peuvent également ne pas supporter les effets indésirables induits par les traitements hormonaux (risque de thrombose, ostéoporose, prise de poids…). Ainsi, des alternatives thérapeutiques peuvent être essayées par des patientes afin de **limiter leur douleur et améliorer leur qualité de vie** d'un point de vu physique et psychologique (4) (2) (24). De ce fait, dans une cohorte de 699 femmes américaines âgées de 35 à 51 ans ayant des douleurs pelviennes chroniques, **51% des femmes ont eu recours à des alternatives thérapeutiques** complémentaires (1). En effet, une étude menée par *Chen et Michalsen* en 2017 montre que, dans la prise en charge des douleurs chroniques, la demande d'utilisation de médecines complémentaires et intégratives est élevée et en augmentation continue (24).

De plus, dans une étude rétrospective regroupant 574 femmes endométriosiques (résidant en Suisse, Allemagne et en Autriche), **62,5% ont eu recours à des alternatives** thérapeutiques complémentaires telles que l'application de chaleur,

homéopathie/phytothérapie, acupuncture/médecine chinoise, sophrologie/relaxation ou encore massage/kinésiologie. Les femmes ayant une **grosse fatigue induite par la maladie** *(OR 2,30, IC 95% (1,39–7,11))* ou encore **insatisfaites par les traitements classiques** *(OR 2,30, IC 95% (1,19–4,45))* semblent se tourner plus fréquemment vers ces alternatives (24).

D'autre part, dans une enquête longitudinale transversale regroupant 7 427 femmes australiennes souffrant de douleurs menstruelles pelviennes, 3,7% des femmes diagnostiquées endométriosiques utilisent des alternatives thérapeutiques complémentaires telles que **l'acupuncture** *(OR 1,79 IC95% (1,26-2,56)),* **le yoga ou la méditation** *(OR 1,80 IC 95 % (1,37-2,38))* ou encore une supplémentation de **vitamines et oligoéléments** *(OR 1,72 IC 95 % (1,24-2,38))* (1) (25). Néanmoins, le faible taux de femmes endométriosiques (3,7%) dans cette étude n'assure pas une bonne représentativité des pratiques réelles. (24)

Pour finir, il semblerait que les patientes soient informées par les **associations de patientes ou les groupes de soutien** sur les alternatives thérapeutiques ayant un impact positif sur le mode de vie. Les femmes déplorent le **manque d'information de la part des professionnels de santé** (1). Ainsi, certaines patientes **recherchent par elles-mêmes** les informations sur les différentes pratiques et à les utiliser simultanément sans demander l'avis à un professionnel (24) (25).

II.B.1.b. Les alternatives thérapeutiques reconnues par la HAS

Dans les recommandations de la HAS (1), le comité d'expert souligne le manque d'études scientifiques quant à l'usage d'un **régime spécifique**, de **plantes médicinales** ou d'**aromathérapie** dans la prise en charge des douleurs liées à l'endométriose. En effet, certaines alternatives ont été étudiées dans le cadre de dysménorrhées ou de douleurs pelviennes chroniques mais pas dans le cadre d'une endométriose. Ce manque de spécificité est à prendre en compte dans l'utilisation de ces alternatives.

Néanmoins, d'autres études ont démontré l'efficacité de certaines alternatives et peuvent ainsi être proposées en **complément d'une prise en charge conventionnelle** de l'endométriose (1) :

-L'utilisation des herbes chinoises a montré une efficacité modérée.

-L'acupuncture, l'ostéopathie et le yoga ont montré une amélioration de la qualité de vie.

-La relaxation type Jacobson (contraction-décontraction musculaire) apporte un bénéfice sur l'anxiété et la qualité de vie des patientes atteintes d'endométriose.

Pour finir et pour rappel, **la prise en charge globale et individualisée** de la patiente par une équipe interdisciplinaire potentialise une meilleure gestion de la douleur. Pour les

patientes souffrant de douleurs chroniques, il peut également être pertinent qu'elles soient prises en charge par un centre anti-douleur où des traitement spécifiques et individuels pourront être mis en place (2) (1).

II.B.2. Utilisation de l'homéopathie dans l'endométriose

Définition de l'homéopathie

Discipline décrite par Samuel Hahnemann au XIXè siècle, l'homéopathie repose sur 3 grands principes (26). Premièrement, **le principe des similitudes** stipule qu'une substance à l'origine de la maladie administrée à dose très faible permet à l'organisme de lutter contre les symptômes de la pathologie. Deuxièmement, la dynamisation et les dilutions successives sont essentielles afin de fabriquer des doses infinitésimales des spécialités**. L'infinitésimalité**, reposant sur une dose très faible de substance, est un des principes de l'homéopathie. Troisièmement, la prise en charge homéopathique ne repose pas uniquement sur les symptômes mais sur **l'individualité du patient**. Cette démarche globale détermine le terrain du patient et oriente l'utilisation des souches homéopathiques en fonction des comportements du malade face aux symptômes (aggravation par le chaud ? par le froid ?) (26).

De plus, lors de la délivrance, le pharmacien d'officine précisera aux patientes de prendre **l'homéopathie à jeun** (soit 30 min avant ou 2h après un repas) et à **distance des produits mentholés** (la vasoconstriction induit une diminution de l'absorption).

Utilisation de l'homéopathie dans l'endométriose

Tout d'abord, dans l'étude de *Schwartz et al.* (24), près **d'un quart des patientes** (22,8%) utilisent l'homéopathie et/ou la phytothérapie afin de limiter la douleur liée à l'endométriose. Parmi ces patientes, 55% sont satisfaites des effets obtenus.

De plus, il existe **peu d'études justifiant l'usage de l'homéopathie** dans l'endométriose. Cependant, *Teixeira et al.* (27) a réalisé une étude contre placébo en double aveugle sur 50 femmes endométriosiques souffrant de douleurs pelviennes résistantes aux thérapies hormonales ou aux AINS. Ainsi, l'homéopathie se basant sur la théorie des similitudes, le protocole repose sur la prise de 3 gouttes 2 fois par jour de **dose d'œstrogène** (12CH, 18CH, 24CH) pendant 24 semaines pour limiter les symptômes oestrogéno-dépendants dont les dysménorrhées, les douleurs pelviennes chroniques (EVA >5) ou une hyperplasie de l'endomètre. L'évaluation de l'efficacité du traitement par un médecin repose sur l'usage des échelles EVA (douleur) et SF-36 (qualité de vie). Les résultats semblent

montrer **un impact positif sur la qualité de vie** et **une action antalgique** sur les dysménorrhées, les douleurs pelviennes non cycliques ou les douleurs intestinales cycliques.

Néanmoins, *Moran et al.* (28) montre que les résultats de *Texeira et al* sont à confirmer par d'autres études en ayant un échantillon plus grand (pouvoir statistique insuffisant), une meilleur assiduité des patientes (18% d'abandon) ou encore en associant une technique d'évaluation quantitative (évolution des lésions par IRM par exemple). Ainsi, **des études complémentaires seraient judicieuses afin de valider ce protocole homéopathique et de justifier l'usage de cette pratique en complément d'un traitement conventionnel.**

Pour finir, par extrapolation sur l'usage de l'homéopathie dans les douleurs menstruelles, différentes souches peuvent être utilisées en fonction des symptômes décrits (*cf Figure 12*). La prise recommandée sera de 2 granules jusqu'à 3 fois par jour (26) (29) (30). A noter néanmoins que l'usage de ces souches n'a pas été confirmé par des études dans l'endométriose.

Souches homéopathiques utilisées dans les dysménorrhées	
Actaea racemosa 9 CH	-Si intensité de la douleur proportionnelle à l'abondance des règles. -Si sujet agité, avec alternance de douleurs physiques et de troubles psychiques aggravés par les règles.
Calcarea phosphorica 9 CH	-Si leucorrhée, dysménorrhées et hyperménorrhée ou acné des adolescentes.
Caulophyllum thalictroides 9 CH	-Si spasmes de l'utérus comparables aux contractions ressenties lors d'un accouchement sans anesthésie.
Colocynthis 5 CH	-Si douleurs améliorées par la position pliée en 2 et aggravée par la contrariété
Dioscorea 5 CH	-Si douleurs améliorées par l'extension
Ignatia Amara 7 CH	-Si douleurs tétanisantes
Lachesis 9 CH	-Si sujet agité, logorrhéique, amélioré par les règles
Lilium trigrinum 5 CH	-Si les douleurs irradient vers les cuisses ou le sacrum et qu'il existe une impression d'évanouissement imminent si l'on reste debout
Magnesia phosphorica 5 CH	-Si douleurs améliorées par la pression et la position pliée en 2

Nux vomica 9 CH	-Si douleurs liées à des spasmes musculaires (spasmes digestifs, crampes musculaires …) -Si symptômes en gastro-entérologie type dyspepsie, nausées/vomissements, colopathie, constipation …
Platina 9 CH	-Souche permettant de réduire l'intensité des douleurs liées à l'endométriose
Sepia officinalis 9 CH	-Si dysménorrhées, bouffées de chaleur, ménopause -Si lourdeur pelvienne se traduisant par une « perception d'un poids » au niveau de l'utérus ou de la vessie. -Si sensation de lourdeur au niveau des membres inférieurs lors d'une posture debout prolongée

Figure 12 : Souches homéopathiques utilisées dans les dysménorrhées

II.B.3. Utilisation de la phytothérapie dans l'endométriose

Définition de la phytothérapie

La phytothérapie, issue du mot grec *« phyton »* (plante) et *« therapeia »* (thérapie) est une pratique reposant sur l'usage des plantes pour se traiter. Reposant sur une utilisation depuis des milliers d'années, cette **pratique empirique et traditionnelle** s'est enrichie au fil des années et a permis de **démontrer leur propriété et l'absence de danger** liée à l'utilisation de ces plantes. Ainsi, la *Pharmacopée Française* regroupe les différentes plantes médicinales pouvant être utilisées. Une distinction est ainsi faite entre les plantes ayant un bénéfice supérieur aux effets indésirables (Liste A) des plantes où le rapport bénéfice/risque n'est pas positif (Liste B) (31) (26) (32).

De plus, d'après l'OMS (32), les médicaments à base de plantes sont définis comme « *des produits médicinaux finis qui contiennent comme principes actifs exclusivement des plantes (parties aériennes ou souterraines), d'autres matières végétales ou des associations de plantes, à l'état brut ou sous forme de préparations*. » Ainsi, selon les moyens d'obtention et d'extraction des principes actifs, les formes galéniques des spécialités à base de plantes peuvent se présenter sous forme de tisanes, d'extraits fluides, de macérats glycérinés, d' extraits de plantes standardisés (EPS), de poudres de plantes micronisées ou d'extraits secs mis en gélules (26).

D'autre part, la phytothérapie repose **essentiellement sur un usage traditionnel** et est reconnue par certaines grandes instances (par exemple l'Agence Européenne du Médicament (EMA)). Néanmoins, **des études scientifiques ont été réalisées** sur différentes

plantes et dans diverses indications et permettent ainsi de confirmer l'emploi de la phytothérapie. Cependant, beaucoup de **plantes insuffisamment étudiées devront être utilisées avec prudence** et nécessiteraient des études complémentaires pour pouvoir les utiliser avec efficacité et sécurité.

Pour finir, les médecines naturelles sont devenues une nouvelle préoccupation pour les patients. Se tourner vers des professionnels qualifiés tels que les pharmacien d'officine est essentiel pour **utiliser les plantes dans les meilleures conditions, veiller à l'absence d'interactions ou de contre-indications avec leur pathologie ou les traitements conventionnels suivis.**

Utilisation de la phytothérapie dans l'endométriose

Comme vu précédemment, afin de contrôler les douleurs liées à l'endométriose, près **d'un quart des patientes** (22,8%) utilisent l'homéopathie et/ou la phytothérapie parmi lesquelles 55% sont satisfaites des effets obtenus (24).

De plus, *Reid et al*. (30) a recensé les données de la littérature (textes traditionnels et contemporains) portant sur l'usage de la phytothérapie dans les dysménorrhées, ménorragies et l'endométriose. Ainsi, 84 et 220 plantes sont mentionnées respectivement dans la prise en charge de l'endométriose et des dysménorrhées. De ce fait, **le gattilier est la plante la plus mentionnée** (17 références) dans la prise en charge de l'endométriose. Concernant les dysménorrhées, les douleurs pendant les menstruations, les plantes les plus mentionnées sont **l'actée à grappe noire** (69 références), **l'écorce de viorne, le framboisier** (15 références), **le gingembre** (14 références), **l'achillée millefeuille** (12 références) ou encore la valériane (10 références). La HAS (1) note que la prise de **fénugrec, de gingembre, de valériane ou de zataria** permet une diminution des dysménorrhées contre placebo.

D'autre part, les études cliniques sur l'usage des plantes médicinales montrent un intérêt potentiel dans la prise en charge de l'endométriose. Néanmoins, le manque d'études sur les mécanismes d'action ou sur l'usage de la phytothérapie dans l'endométriose ne permettent pas de justifier l'usage des plantes dans cette pathologie (1) (24).

Ainsi, le choix des plantes utilisées par le pharmacien d'officine devra prendre en compte les **effets indésirables induits, les contre-indications et les interactions** avec les traitements pris par la patiente. De ce fait, comme l'endométriose est une pathologie oestrogéno-dépendante, les plantes ayant des **effets pro-oestrogéniques** (phyto-oestrogènes) données habituellement lors de la ménopause devront être évitées. Les plantes **aux propriétés anti-angiogéniques** recherchées pour limiter l'implantation des lésions

endométriosiques ne devront pas être conseillées auprès des patientes ayant un projet de grossesse (risque d'inhibition de la nidation) (24).

Pour finir, dans la démarche thérapeutique et en complément des traitements conventionnels, on cherchera à conseiller des plantes ayant des propriétés pouvant limiter les mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'endométriose (*cf partie I – B*). Ainsi, l'usage des plantes aux **propriétés anti-inflammatoires, antispasmodiques, antalgiques, emménagogues, anti-oxydantes voir pro-apoptotiques** pourront être envisagées. Les douleurs induites par l'endométriose peuvent engendrer un phénomène d'**anxiété**, des plantes apaisantes pourront être envisagées dans ce cas – là.

La *figure 13*, inspirée des thèses de docteur en pharmacie de *Manon Leplat* (33) et de *Pauline Dupont* (34), synthétise les plantes pouvant être utilisées de manière complémentaire dans la gestion des douleurs dans l'endométriose.

Plantes ayant un intérêt dans l'endométriose		
Plantes	***Parties utilisées***	***Propriétés*** ***Effets dans l'endométriose***
Alchémille *Alchemilla vulgaris*	Feuilles Parties aériennes	Hémostatique, lutéotrope, anti-inflammatoire, antiproliférative, analgésique, antioxydant, antispasmodique, pro-progestative et anti-estrogène *→ Limite l'évolution en inhibant la formation des kystes et des adhérences endométriosiques* *→ Diminution des concentrations en TNFα, VEGF et IL-6.*
Achillée Millefeuille *Achillea millefolium*		Anti-inflammatoire, antispasmodique, emménagogue, hémostatique, faiblement progestative *→ Diminution du volume des lésions endométriosiques* *→ Diminution des concentrations en TNFα, VEGF et IL-6.*
Actée à grappe noire *Actae racemosa*	Racines Rhizome	Anti-oestrogénique : utilisation dans l'endométriose, syndrôme prémenstruel, dysménorrhées, ménopause (35) *Attention peut induire une prise de poids ou des brûlures d'estomac*

		Pour les dysménorrhées ou douleurs pelviennes : prendre 24 à 48h avant la fin du cycle puis les 2 premiers jours du cycle
Armoise japonaise *Artemisia princeps*	Feuilles	Antioxydante, anti-inflammatoire *→Activité pro-apoptotique des flavonoïdes (eupatiline et jacéosidine) en activant la voie P38, les capsases (8,9 et 3) et en inhibant la voie NfKb* (36) *→Diminue le volume des lésions endométriosiques* (36)
Armoise *Artemisia vulgaris*	Feuilles séchées	Fonctionnement du système reproducteur amélioré Antispasmodique, emménagogue *Une cuillère à café en infusion pendant 15 min dans une tasse (max 3 tasses par jour)*
Aubépine *Crataegus monogyna*	Fleurs Fruits	Antispasmodique, calmante pour traiter l'anxiété liée à l'endométriose, bradycardisant et normotensive par effet β-bloquant léger */!\ Ne pas utiliser chez les personnes ayant des troubles cardiaques ou de l'hypertension*
Baumier de Copahu *Copaifera officinalis*	Oléorésine	Anti-inflammatoire, antioxydante, immunomodulatrice et apoptotique *→Inhibition de la croissance de l'endomètre chez des rats endométriosiques*
Chardon marie *Silybum marianum*	Fruit	Anti-inflammatoire, hépatoprotectrice *→Inhibe le TNFα*
Curcuma *Curcuma longa*	Rhizome *Riche en curcumine, molécule responsable des propriétés du curcuma* *200 à 400 mg de rhizome réduit en poudre ou d'EPS*	Anti-inflammatoire, anti-œstrogène , anti-angiogénique, antioxydant, pro-apoptotique *→Inhibition de production de cytokines inflammatoires type IL-1, IL-6 et TNFα* *→Inhibition de la COX-2 et de la lipooxygénase* *→Inhibition de la croissance des cellules endométriosiques par :* *-diminution du taux d'estradiol intracellulaire par la curcumine* *-induction de l'apoptose par réduction de l'expression de Bcl-2*

		→Inhibition de l'invasion des lésions endométriosiques par inhibition du VEGF */!\ Ne doit pas être utilisé chez les personnes souffrant d'une insuffisance hépatique, calculs de la voie biliaires, ulcères gastriques, les anticoagulants type AVK (effet fluidifiant), les antidiabétiques (effet hypoglycémiant)*
Framboisier *Rubus idaeus*	Jeunes pousses	Régulateur de la fonction ovarienne Tonifiante, antispasmodique au niveau utérin *Utilisation en TM 5 à 15 gouttes par jour dans un verre d'eau, une semaine de pause toutes les 4 semaines*
Gattilier *Vitex Agnus castus*	Fruit entier, mûr et séché *Utilisation en gélules/EPS du 20è au 28è jour du cycle* *20 mg de baies séchées par jour*	Progestérone-like, anti-oestrogénique, dopaminergique, anti-inflammatoire, antalgique, sédative, antidépressive *→Inhibition de la voie Nf-kB* *→Activité B-endorphine like analgésique sur les récepteurs µ opioïdes* *→Action antidépressive par inhibition de la recapture de la sérotonine* *→Augmentation des concentrations de mélatonine favorisant l'endormissement* */!\ A ne pas associer avec des antidépresseurs (risque de surdosage en sérotonine), antagoniste/agoniste de la dopamine, traitement hormonal type contraceptif (modification des sécrétions hormonales avec le gattilier)* */!\ CI en cas de cancers hormonaux, femme enceinte ou allaitante*
Gingembre *Zingiber officinale*	Rhizome	Anti-inflammatoire, antalgique, antioxydante *→Diminution significative de l'intensité des dysménorrhées.*
Grande camomille *Tanacetum parthenium*	Parties aériennes *Riches en parthénolide (lactone sesquiterpénique) responsable des propriétés*	Anti-inflammatoire, pro-apoptotique, anti-angiogénique *→Réduction des douleurs et de lésions endométriosiques* *→Inhibition de cytokines inflammatoires type IL-8, TNFα* *→Inhibition de la COX-2* *→Induction de l'apoptose par inhibition de l'expression de Bcl-2*

	200 mg d'extraits secs 2 fois par jour	*→Inhibition du VEGF limitant l'implantation des lésions endométriosiques* *Action antimigraineuse : origine commune avec l'endométriose ?* */!\ Ne pas utiliser avec des anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires où les effets pourraient être potentialisés.*
Huile de Bourrache	Huile végétale	Riche en acide gamma linoléique (acide gras essentiel, précurseur de prostaglandine PGE-1) → activité anti-inflammatoire (1) (33)
Huile d'Onagre	*Pour les dysménorrhées : 6 capsules de 500 mg par jour pendant 3 mois sauf pause pendant la période des règles* (37)	*→Réduction des douleurs et risque d'endométriose* *→Utilisation pour les dysménorrhées et le syndrome prémenstruel* *→/!\ Résultats contradictoires dans les études*
Mélisse *Melissa officinalis*	Feuilles	Propriété apaisante sur le système nerveux et le système digestif pour limiter l'anxiété liée à l'endométriose
Pin maritime *Pinus pinaster*	Ecorce *60 mg le matin d'extrait d'écorce de pin maritime standardisé en oligomères proanthocyanidoliques (responsables des propriétés)*	Anti-inflammatoire, antioxydant, antalgique, pro-apoptotique *→Inhibition des COX-2, de la lipo-oxygénase, de la voie NF-kB* *→Réduction des douleurs liées à l'endométriose et diminution de la consommation d'AINS* */!\ Ne pas utiliser chez les personnes sous anticoagulants (risque hémorragique) ou sous traitement anti-hypertenseur (effet hypotenseur).*
Pivoine *Paeonia lactiflora*	Racines	Décongestionnante, analgésiques, rééquilibrant de la sphère hormonale *Utilisation en TM : 20 gouttes 2 à 4/jour dans un verre d'eau*
Romarin officinal *Rosmarinus officinalis*	Feuilles entières	Pro-apoptotique *→Réduction de la prolifération des cellules endométriosiques et diminution du volume des lésions*
Théier *Camellia sinensis*	Feuille jeune non fermentée	Antioxydante, pro-apoptotique, anti-angiogénique *→Diminution de la taille des lésions endométriosiques* *→Diminution de la densité des micro vaisseaux par inhibition du VEGF*

	2,5 g de feuilles de thé pour une tasse de 250 mL d'eau *Dose recommandée de 3 tasses par jour*	*/!\ Ne pas utiliser chez les personnes ayant des troubles anxieux, des troubles cardiaques ou de l'hypertension, ulcères gastriques, , d'insuffisance hépatique, ostéoporose (Inhibe la fixation du calcium), sous anticoagulants (type AVK)*
Vigne *Vitis vinifera*	Pépins de raisin Feuilles *Utilisation en TM 5 à 15 gouttes par jour dans un verre d'eau, une semaine de pause toutes les 4 semaines*	Tonique veineux Effet anti-oxydant du revestarol (pépin de raisin) par inhibition de la nitrite oxyde synthase *→Réduction de l'implantation et du volume des lésions endométriosiques sur modèle animal* *→Absence de diminution des douleurs contre placebo sur un groupe de femmes*
L'écorce de viorne *Viburnum opulus*	Ecorce Fruits	Anti-inflammatoire, anti-angiogénique, antalgique *→Réduction du volume des lésions endométriosiques* *→Diminution du taux de TNFα, VEGF et IL-6* *→Réduction des crampes* *Utilisation en décoction : 2 cuillères à soupe d'écorce pour un litre (1 tasse toutes les 2h si crampes)* *Utilisation en TM : 40 gouttes toutes les 2h dans un verre d'eau pendant les crampes*

Figure 13 : Phytothérapie pouvant être utilisée dans l'endométriose

II.B.4. Les herbes chinoises

Les herbes chinoises, issues de la médecine traditionnelle utilisée depuis plus de 2000 ans et basée sur les énergies, peut-être une utilisation pertinente dans l'endométriose. Du point de vue de cette pratique, l'endométriose résulterait **d'une stagnation du sang et de l'énergie vitale** (1).

Ainsi, dans son étude, *Fischer et al*. montre que les femmes atteintes d'endométriose ou de dysménorrhées ont plus recours aux médicaments chinois pour contrôler les douleurs ou les symptômes associés à l'endométriose que les femmes asymptomatiques (25).

De plus, *Reid et al*. recense dans la littérature 14 références suggérant l'utilisation de **l'angélique chinoise** (*Angelica sinensis*) dans la prise en charge des dysménorrhées (30). D'après la HAS (1), l'efficacité des herbes chinoises a été démontrée dans des études pour leur **activité anti-inflammatoire** ou pour la **régulation de de l'immunité** cellulaire ou

humorale. Ces mécanismes interviennent dans l'endométriose et peuvent avoir un impact sur la gestion de la douleur. Ainsi, 2 études montrent l'équivalence d'efficacité ou une différence significativement positive dans la prise en charge des douleurs par de l'herbe chinoise *Nei Yi* administrée par voie orale ou en lavement post-chirurgie laparoscopique contre l'utilisation du gestrinone ou du danazol.

Pour finir, la HAS s'interroge sur **la qualité des matières premières** (origine via internet ?) et recommande une utilisation sur le conseil d'un professionnel compétent spécialisé dans cette approche thérapeutique (1).

II.B.5. Utilisation de l'aromathérapie dans l'endométriose

Définition de l'aromathérapie

Tout d'abord, l'aromathérapie repose sur l'usage des huiles essentielles afin de traiter les symptômes. De ce fait, les huiles essentielles, extraites à partir de plantes aromatiques, sont catégorisés comme des « préparations » à base de plantes. (38) *D'après l'article R5121 du CSP*, elles sont définies comme *«des produits odorants, généralement de composition complexe, obtenus à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement par la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, ou par un procédé mécanique approprié sans chauffage ».* Ces procédés d'extraction validés par la pharmacopée européenne assurent l'absence de changement de composition chimique de l'huile essentielle (phase huileuse) séparée de la phase aqueuse de la plante.

De plus, selon l'espèce, le lieu de récolte (altitude, ensoleillement, zone géographique) ou la partie de la plante utilisée pour l'extraction, l'identité chimique (définie comme le chimiotype ou chémotype) de l'huile essentielle sera différente. Ainsi, **la qualité d'une huile essentielle, ses propriétés pharmacologiques et son utilisation avec sécurité reposeront sur le chimiotype** (« carte d'identité » chimique) regroupant toutes les molécules présentes déterminées par chromatographie en phase gazeuse (39).

D'autre part, les huiles essentielles peuvent être délivrées en vente libre via différents circuits (pharmacie, magasins spécialisés …) d'où l'importance de se référer au chimiotype de l'huile essentielle pour l'utiliser dans de bonnes conditions (38). En effet, sur le marché, différentes qualités d'huiles essentielles pourront être proposées (39) :

- *Huiles essentielles de qualité officinale* : naturelles, non reconstituées, non déterpénées
- *Huiles essentielles synthétique et/ou reconstituées* : reconstitution partielle avec uniquement les molécules principales synthétique -> Non recommandées en aromathérapie

- *Huiles essentielles déterpénées :* suppression des terpènes à l'origine de réactions allergiques mais également essentiels pour l'activité et l'efficacité de l'huile essentielle -> Non recommandées en aromathérapie

Ainsi**, l'achat d'huile essentielle en pharmacie assure la qualité du produit et de sa composition dans le respect du chimiotype**. De ce fait, le pharmacien informera le patient de l'importance de l'origine et du chimiotype de l'huile essentielle pour une utilisation en toute sécurité. L'achat sur internet devra être ainsi envisagé avec précaution. En pharmacie, les huiles essentielles pourront être vendues en flacons unitaires ou sous forme de préparation associant différentes huiles essentielles pour favoriser l'effet synergique des huiles essentielles entre elles.

De plus, quinze huiles essentielles identifiées comme ayant un rapport bénéfice/risque négatif sont inclues uniquement dans le monopole pharmaceutique *(Décret n°2007-1198 du 03 août 2007).* Une utilisation avec prudence sera envisagée avec ces huiles essentielles du fait de leurs propriétés neurotoxique (HE d'absinthe, thuya, sauge officinale), irritante (HE de sabine, moutarde), phototoxique (HE de Rue) ou cancérigène (HE de sassafras) (38).

Pour finir, lors de la délivrance, le pharmacien veillera en **l'absence de contre-indications et d'interactions** avec les traitements pris par le patient. Afin de limiter les risques de mésusage, il rappellera **les conditions d'utilisation** dont voici des généralités :

-Utilisation avec prudence chez les enfants de moins de 6 ans, les femmes enceintes, les personnes asthmatiques ou présentant une épilepsie même si certaines huiles essentielles pourront être utilisées.

-Par voie orale : 1 à 2 gouttes sur un support (comprimés neutres, miel, huile, mie de pain …) jusqu'à 3 fois par jour

-Par voie cutanée : 1 application jusqu'à 3 fois par jour en regard de l'organe concerné. Certaines huiles essentielles peuvent être utilisées pures ou diluées à 10% dans une huile végétale.

-Par diffusion : diffusion sèche sur un mouchoir, inhalation humide ou diffusion via un diffuseur ultrasonique ou par nébulisation. Toutes les huiles essentielles ne peuvent être diffusées. On évitera de diffuser des huiles essentielles en présence d'enfant de moins de 6 ans ou de personnes asthmatiques.

Utilisation de l'aromathérapie dans l'endométriose

Tout d'abord, les patientes souffrant de dysménorrhées sévères ont plus recours à l'usage des huiles essentielles que chez les patientes n'ayant pas de symptômes. En effet,

plus de 70% des femmes ayant des dysménorrhées de façon régulière utilisent l'aromathérapie pour contrôler leurs douleurs *(OR = 1,76 ; IC à 95% (1,30, 2,38))* (25).

De plus, dans l'étude de *Schwartz et al.,* **un quart des patientes** ont utilisé des massages ou des thérapies physiques afin de contrôler leur douleur liée à l'endométriose et **69,2% ont jugés ces techniques bénéfiques**. Le massage en bas du dos et de l'abdomen à base d'huiles essentielles permet de réduire la douleur en augmentant la circulation sanguine et en réduisant les spasmes (24).

D'autre part, d'après la HAS (1), il n'existe **pas d'études sur l'efficacité de l'usage des huiles essentielles** dans la prise en charge de la douleur dans l'endométriose symptomatique et ne recommande donc pas cette alternative dans l'endométriose.

Néanmoins, certaines études cliniques rapportent l'utilisation des huiles essentielles dans le cadre des dysménorrhées primaires ou secondaires (conséquences d'une pathologie gynécologique comme c'est le cas dans le cadre de l'endométriose).

Chez des patientes atteintes de dysménorrhées primaires ou secondaires, une étude contre placebo de *Marzouk et al*. (40) a été réalisée pour évaluer la prise en charge de la douleur par un massage abdominal de 10 minutes une fois par jour pendant 7 jours :

-Groupe placebo : HV d'amande douce sans huiles essentielles

-Groupe d'aromathérapie : Mélange de HE de Cannelle, Girofle, Rose et Lavande dans un rapport respectif de 1,5 – 1,5 – 1 – 1 diluée dans de l'HV d'amande douce avec une concentration finale de 5%.

La douleur a été évaluée grâce à une échelle de douleurs (EVA) notée de 1 à 10. Les résultats montrent que la **durée et l'intensité de la douleur ainsi que le flux menstruel ont diminué** significativement dans le groupe d'aromathérapie et plus particulièrement durant les 3 premiers jours des menstruations. En effet, l'efficacité de ces huiles essentielles sur les dysménorrhées repose sur une association synergique permettant d'agir sur différentes activités afin de contrôler les douleurs :

-**Activité sédative, antispasmodique et anticonvulsivante** de l'huile essentielle de lavande.

-**Augmentation de la circulation** par l'huile essentielle de clou de girofle limitant les douleurs liées aux contractions du muscle lisse

-**Inhibition de la synthèse de prostaglandines** PGE2 par l'huile essentielle de cannelle.

D'autre part, des études précliniques montrent l'efficacité d'une molécule, **le β-caryophyllène, dans l'endométriose**. En effet, cette molécule anti-inflammatoire est retrouvée dans les huiles essentielles de *Cannabis sativa* L. (>35%) ou de *Copaifera officinalis* (Copahu). On la retrouve également dans diverses épices tels que *l'Origanum Vulgare* L.

(Origan), le *cinnamomum* (Cannelle) ou *Eugenia caryophyllata* (Clou de girofle), *piper nigrum* (Poivre noir), *Zingiber nimmonii* (Gingembre).
Ainsi, l'étude *de Abbas et al.* (41) réalisée sur des lésions endométriosiques chez des rats, a montré que le β-Caryophyllène à une dose de 10mg/kg a **une efficacité sur la diminution du volume des lésions (d'environ 52%)** justifiée d'une part par son **activité anti-inflammatoire**. D'autre part, on constate **une augmentation du phénomène apoptotique** au niveau de l'épithélium luminal du kyste ainsi que dans les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins. De plus, le phénomène d'angiogenèse présent dans l'endométriose est limité par l'action agoniste sur les récepteurs cannabinoïdes du β-caryophyllène. Pour conclure, l'usage des huiles essentielles de *Cannabis sativa* ou de *Copaifera officinalis* est une perspective intéressante mais nécessiterait des études cliniques complémentaires chez les femmes endométriosiques pour en justifier leur usage (efficacité ? Toxicité ? Voie d'utilisation ?).

Pour finir, le manque d'études sur l'utilisation de l'aromathérapie dans l'endométriose ne permet pas de définir clairement une démarche à suivre. Par extrapolation sur l'efficacité des huiles essentielles sur les dysménorrhées et en cherchant à contrecarrer les mécanismes physiopathologiques de l'endométriose , il pourrait être envisagé d'utiliser des huiles essentielles ayant des **propriétés antalgiques, anti-inflammatoires, antispasmodiques, antioxydantes voir sédatives et/ou relaxantes** afin de limiter les douleurs liées à l'endométriose.

De ce fait, en pratique et en complément d'un traitement conventionnel, voici quelques huiles essentielles reconnues dans l'usage des dysménorrhées. Cela reste une piste de réflexion, des études complémentaires seraient pertinentes afin de justifier leur efficacité dans l'endométriose (42).

HE	Molécules principales	Propriétés
Basilic tropical *Ocimum basilicum*	Méthylchavicol (90%)	-*Antispasmodique* utilisé pour les crampes d'estomac, coliques, douleur des règles -*Sédatif* utilisé pour les difficultés d'endormissent, réveil nocturne, insomnies

Encens, Oliban *Boswellia frereana Bridw (ou carterii)*	Alpha-thuyène Alpha-pinène Limonène Beta-myrcène Sabinène	-*Antalgique* utilisé pour les maux de tête, maux de gorge, les douleurs de règles, l'arthrose et l'arthrite -Décongestionnant utilisé dans les bronchites, sinusites
Eucalptus citronné *Eucalyptus citriodora*	Citronellal	-*Anti-inflammatoire* utilisé pour les rhumatismes, arthrose ou arthrite, tendinites, entorses, syndrome du canal carpien -*Antalgique* utilisé pour les maux de tête, maux de gorge, règles douloureuses
Gaulthérie *Gaultheria procumbens*	Salicylate de méthyle	-*Antalgique* utilisé pour les douleurs musculaires, la crise de goutte, les cystites, le syndrome prémenstruel -*Anti-inflammatoire* indiqué pour les tendinites, entorse, arthrose
Lavandin Abrial *Lavandula hybrida Rev. Clone abrialis*	Linalol Acétate de Linalyle Camphre (9%)	-*Calmant et antispasmodique* indiqué dans l'angoisse, nervosité, troubles de l'endormissement, crampes et contractures musculaires, torticolis, courbature après effort, coliques, douleurs pendant les règles -Répulsif indiqué pour la prévention des poux
Petit grain bigardier *Citrus aurantium L. ssp amara Engl.*	Acétate de linalyle Linalol	-*Calmant et relaxant* indiqué pour l'angoisse, la nervosité, les difficultés d'endormissement, les somatisations dues au stress -*Antispasmodique* indiqué pour les crampes, le torticolis, les coliques, les douleurs de règle
	Acétate de linalyle Linalol Germacrène	-*Régulateur hormonal chez la femme* indiqué pour le syndrome prémenstruel, les règles trop abondantes, les douleurs

Sauge sclarée Salvia sclarea L.	Sclaréol	des règles, les troubles de l'humeur, les cycles irréguliers, les bouffées de chaleur de la ménopause

Figure 14 : Huiles essentielles utilisées dans les dysménorrhées

II.B.6. La nutrition et la micronutrition

La micronutrition consiste en l'apport de vitamines (telles que vitamines A,C,E…), de minéraux (fer, cuivre, magnésium…) ou d'oligoéléments (iode, sélénium, fluor…) indispensables au bon fonctionnement de l'organisme tandis que les macronutriments (lipides, glucides, lipides) sont notamment nécessaires à l'apport de calories. Ces micronutriments et macronutriments ne sont pas forcément synthétisés par l'organisme et nécessitent un apport externe d'où l'importance d'une **alimentation équilibrée et diversifiée.**

L'impact de l'alimentation et la présence de déficits en micronutriments peuvent avoir des conséquences dans diverses pathologies (hypercholestérolémie, hypertension artérielle …) dont l'endométriose.

II.B.6.a. La nutrition ou les régimes alimentaires spécifiques dans l'endométriose

Tout d'abord, la HAS note que les patientes atteintes d'endométriose ont changé leur habitude alimentaire en retrouvant notamment une alimentation équilibrée **riche en fruits et légumes**. Les femmes ont ainsi limité la consommation de produits transformés ou de plats préparés ou surgelés. De plus, l'endométriose étant une pathologie œstrogèno-dépendante, les femmes ont également **restreint leur apport alimentaire de produits riches en œstrogènes** tels que le soja ou les graines de lin (1) (43).

Néanmoins, la consommation de fruits et légumes, de viandes rouge, de graisse animale et saturée, d'huile d'olive et acide gras monoinsaturés, de phyto-œstrogène ou encore les apports de vitamine D montrent des **résultats contradictoires** et ne permettent pas de conclure sur le caractère protecteur ou de risque dans le cadre de l'endométriose (5). Concernant les phyto-œstrogènes, certains auteurs démontrent en effet que l'apport en faible quantité d'œstrogènes permettrait de rééquilibrer et limiter l'activité des œstrogènes dans l'endométriose tandis que d'autres montrent contradictoires l'apport d'œstrogène dans une pathologie oestrogéno-dépendante.

D'autre part, certaines études notent que l'apport de crucifères tels que le chou, le chou de Bruxelles ou le brocoli permettrait d'interférer avec les œstrogènes et leur récepteurs limitant ainsi l'évolution et les douleurs associées à l'endométriose (33).

De plus, comme l'endométriose peut se manifester par **des troubles digestifs** de type alternance diarrhées/constipation, douleurs à la défécation … certaines patientes optent pour un régime sans gluten. Les douleurs digestives et les ballonnements induites par l'inflammation du gluten peuvent être éviter en limitant l'apport de céréales (seigle, avoine, orge, blés) et en privilégiant les farines de maïs, châtaigne ou riz (43).

D'autre part, un régime sans produits issus du lait de vache a pu être envisagé par certaines femmes afin de limiter le phénomène inflammatoire. Une consommation de laits végétaux ou à base de chèvre ou de brebis est alors favorisée (43).

Pour finir, l'inflammation étant un mécanisme central dans l'endométriose, la consommation de produits riches en oméga 6 (tournesol, arachide) sources d'inflammation sera limitée au profit d'huiles anti-inflammatoires riches en oméga 3. Ainsi, le pharmacien d'officine recommandera la consommation de poissons gras (sardines, saumon, foie de morue) au moins 2 fois par semaine, d'huiles de poisson ou d'huiles végétales (colza, noix : 1 à 2 cuillères à soupe par jour) (44) (43).

De ce fait, la consommation d'acide gras Omega 3 montre **une diminution du risque de survenue d'endométriose** de manière significative. A l'inverse, une consommation importante d'acide gras trans insaturé induit une augmentation des marqueurs inflammatoires tels que l'IL-6 ou le TNF, propices à la survenue de la pathologie (5).

Aussi, certaines études ont montré les propriétés anti-inflammatoire des oméga-3 au sein des cellules endométriosiques humaines. En effet, ils induisent **une diminution de la libération d'IL-8, de PGE-2 et de l'expression de l'ARNm codant pour la COX-2**. La réduction de ces médiateurs inflammatoires permet de limiter les douleurs liées à l'endométriose. De ce fait, une étude prospective non-randomisée **montre une amélioration des douleurs et des dyspareunies** liées à l'endométriose grâce à la prise de 800 mg d'oméga-3 pendant un an par des femmes endométriosiques ayant été opérées (33).

D'autre part, l'acide α-linoléique **ALA** (un des oméga-3 le plus abondant) semble induire une **diminution du volume des lésions** endométriosiques. Ce résultat repose sur une inhibition par ALA du médiateur inflammatoire TNF-α ainsi qu'une diminution du taux de radicaux – libres produits par le stress oxydant des cellules endométriosiques (45).

Pour conclure, **les propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes** des oméga-3 type acide α-linoléique semblent pertinentes pour limiter l'endométriose.

II.B.6.b. La micronutrition dans l'endométriose

Tout d'abord, les femmes endométriosiques ont plus recours à **l'utilisation de vitamines ou minéraux** que les autres femmes n'ayant pas cette pathologie. Les compléments alimentaires mirconutritionnels semblent **limiter les dysménorrhées**, un des symptômes majeurs de l'endométriose (25).

De plus, *Reid et al.* (30) a analysé le nombre d'études impliquant les minéraux utilisés pour contrôler les dysménorrhées, ménorragies ou l'endométriose. Les micronutriments recommandés dans l'endométriose semblent être **le sélénium** (7 textes de référence), le **magnésium** (6 textes), **le zinc** (5 textes) ou **le calcium** (2 textes). Concernant les dysménorrhées, les micronutriments qui semblent pertinents sont le magnésium (20 textes de références), le fer (13 textes), le calcium (12 textes) ou le phosphate (7 textes).

Dans ces minéraux et d'une manière générale, **une supplémentation en calcium associé à la vitamine D** (fixateur de calcium au niveau des os) peut être pertinente afin de **limiter la perte de densité osseuse** (ostéoporose) associée à la prise d'agoniste de la GnRH. D'autre part, par ses propriétés, le magnésium pourrait aider les patientes afin de gérer la fatigue, l'anxiété ou les contractures liées à la douleur de l'endométriose. Pour finir, le **sélénium**, oligoélément anti-oxydant, peut être pertinent pour limiter le stress oxydatif présent au sein des cellules endométriosiques.

D'autre part, une supplémentation en vitamines est également réalisée pour les patientes atteintes d'endométriose. En effet, *Reid et al*. (30) note que la première supplémentation dans l'endométriose était la **vitamine E** (13 références) suivie par **la vitamine C** (9 références), les **vitamines du groupe B** (7 références), **β- carotène** (pro-vitamine A avec 6 références). Les vitamines utilisées dans les dysménorrhées semblent être la vitamine E (17 références) suivie des vitamines du groupe B et de la vitamine C (5 références). Ainsi, les vitamines recommandées dans l'endométriose regroupent des vitamines aux **propriétés anti-oxydantes** (vitamine E, C et β-carotène) ou régulatrices du système nerveux central (vitamines du groupe B) permettant de limiter l'anxiété et le stress oxydant liés à l'endométriose.

De ce fait, le stress oxydant étant impliqué dans les mécanismes de l'endométriose, une supplémentation en anti-oxydant peut sembler intéressante pour limiter l'évolution et les douleurs liées à la pathologie. Ainsi, des études ont été réalisées sur la supplémentation des

femmes endométriosiques en anti-oxydant. Pendant 8 semaines, un groupe de 46 femmes a reçu respectivement 1200 UI et 1000 mg de vitamine E et vitamine C contre 13 patientes ayant reçu un placebo. Les résultats sont encourageants mais non concluants car **43% des femmes ont ressenti une amélioration des douleurs** (1) (46).

De plus, une étude a montré que, chez des femmes souffrant d'endométriose profonde opérée, une supplémentation en vitamines B6, A, C, en sels minéraux, en ferments lactiques et oméga-3 et 6 durant 6 mois a permis **une amélioration semblable aux traitements hormonaux** (1). L'utilisation de probiotiques semblent intéressantes pour notamment limiter les troubles digestifs associés à l'endométriose.

Pour finir, **la mélatonine**, hormone essentielle dans la régulation du rythme circadien, a fait l'objet d'une étude sur la prise en charge de douleurs dans l'endométriose. La prise de 10mg/jour pendant 8 semaines a montré **une diminution des dysménorrhées et dyspareunies** de 39,8% (IC 95 % 12,88-43,01 %). **Une réduction de 80% de l'utilisation d'antalgiques** type paracétamol, ibuprofène, codéine a également été notée pendant la durée de l'étude. Au vu de ces résultats, la mélatonine est une piste thérapeutique à envisager dans l'endométriose mais ne requiert pas actuellement d'indication dans l'endométriose (1).

II.B.7. Techniques « physiques » antalgiques

II.B.7.a. Etat des lieux sur l'utilisation des alternatives « physiques » antalgiques utilisées dans l'endométriose

Tout d'abord, les traitements conventionnels n'apportant qu'un soulagement partiel sur les douleurs liées à l'endométriose, les femmes se tournent vers des techniques « physiques » antalgiques complémentaires tels que l'application de chaleur, l'acupuncture, l'ostéopathie, la neurostimulation transcutanée, le yoga, la méditation pleine conscience ou encore des cures thermales. Ces techniques ont montré une **amélioration de la qualité de vie et une meilleure gestion de leur douleur** (4). D'autre part, dans le prise en charge des douleurs chroniques, on estime qu'environ **30% des patients se tournent vers des approches de médecines alternatives complémentaires** et cette demande est en augmentation. De plus, le fait que le patient s'implique dans sa prise en charge en s'intéressant à toutes les possibilités qui s'offrent à lui semble être bénéfique sur la gestion de ses douleurs (24).

De ce fait, les femmes souffrant d'endométriose ont **2 fois plus eu recours à un kinésithérapeute ou un acupuncteur** que les femmes non atteintes. Avec ces 2 techniques, les patientes semblent satisfaites de la gestion des douleurs associées à l'endométriose

notamment au niveau des jambes (25). De plus, *Schwartz et al.* (24) relève que parmi les 574 patientes interrogées, **48,6% des femmes ont utilisé de la chaleur, 25,4% des massages, 22,8% de l'acupuncture et 12,7% de la physiothérapie**. Concernant les effets positifs attendus sur les douleurs, 80% des femmes sont satisfaites de l'application de chaleur, 69,2% des massages ou encore 44,3% de l'acupuncture. Même si l'on ne connaît pas les mécanismes antalgiques sous-jacent, il semblerait que l'**application de chaleur est équivalente en terme d'efficacité que les anti-inflammatoires stéroïdiens** (AINS).

Pour finir, la méta-analyse de *Mira et al*.(47) regroupant 8 études randomisées évalue l'efficacité des alternatives physiques sur les douleurs liées à l'endométriose. L'évaluation a été portée sur les symptômes typiques de la pathologie (dysménorrhées, dyspareunies), sur la réduction des effets indésirables des traitements ainsi que sur l'impact sur la qualité de vie. Les résultats semblent montrer **un bénéfice de l'acupuncture, de la neurostimulation transcutanée (TENS), du yoga ou de l'activité physique** sur la prise en charge des douleurs pelviennes et sur la qualité de vie.

II.B.7.b. Bénéfices de l'activité physique

Des études épidémiologiques ont montré que **le risque d'endométriose était limité avec la pratique d'une activité physique**. Cependant, les études réalisées ne présentent pas d'échantillon suffisamment grand pour être pertinentes et pour recommander de manière systématique l'usage d'activité physique afin de limiter les douleurs liées à l'endométriose (1).

Néanmoins, les patientes ont ressenti une diminution de leurs douleurs par la pratique sportive. En effet, il semble y avoir une action positive de l'exercice physique sur :
- la minéralisation osseuse pour limiter les effets indésirables des analogues de la GnRH
-l'amélioration de la qualité de vie en limitant les syndromes d'anxiété ou de dépression (47) (1).

De plus, dans la gestion des douleurs chroniques, des activités physiques telles que le **Tai chi, yoga ou gigong** sont recommandées. En effet, ces pratiques corporelles consolident le plancher pelvien par une optimisation de la flexibilité de la colonne vertébrale limitant ainsi les douleurs pelviennes (24).

Pour finir, dans le cadre des douleurs liées à l'endométriose, le **yoga** a montré une **augmentation de la qualité de vie** évaluée par l'échelle EHP-30. En effet, pendant 8 semaines, face à 12 patientes ne pratiquant pas de yoga, les 28 patientes bénéficiant de 2 séances de yoga hebdomadaire pendant 8 semaines ont noté un apport bénéfique sur leur mode de vie (1).

II.B.7.c. Bénéfices de l'acupuncture

D'après la HAS (1), en complément d'un traitement conventionnel, plusieurs études montrent les **bénéfices de l'acupuncture sur la prise en charge de la douleur et sur l'impact positif sur la qualité de vie**. Le fait que la patiente passe un moment privilégié avec un praticien est aussi un vecteur favorisant la réussite de la prise en charge. Au vu du nombre d'études, cette technique semble être très pertinente. Néanmoins, des études complémentaires seraient intéressantes car :

-la taille des échantillons n'est pas suffisamment grande pour être significative (47).

-une différence significative sur l'efficacité de l'acupuncture par rapport à un groupe placébo semble difficile à évaluer (1).

D'après la médecine traditionnelle chinoise, l'acupuncture se traduit par l'application d'aiguilles sur des zones sensorielles précises afin de **libérer et rééquilibrer les canaux énergétiques** perturbés par la maladie et la douleur. Ainsi, en modifiant les paramètres hormonaux, **l'acupuncture limite l'inflammation pelvienne ou l'anxiété** engendrée par la douleur permettant ainsi une meilleure gestion de la douleur. Peu d'effets indésirables sont rapportés sécurisant ainsi l'usage de l'acupuncture : des saignements sous-cutanés, des hématomes ou des douleurs résiduelles aux points d'insertion peuvent survenir (24).

Pour finir, dans le cadre de la prise en charge de l'endométriose chez des adolescentes, *Wayne et al.* (48) a réalisé une étude randomisée en simple aveugle avec de la fausse acupuncture à raison de 2 séances hebdomadaires pendant 8 semaines. Les résultats montrent une **réduction significative de l'intensité de la douleur au bout de 4 semaines** néanmoins, au bout de 8 à 24 semaines, les effets sur la douleur sont équivalents entre les 2 groupes (1). Des études complémentaires seraient pertinentes afin de justifier l'utilisation de l'acupuncture de manière spécifique dans l'endométriose.

II.B.7.d. Bénéfices de l'ostéopathie et de la kinésithérapie

Tout d'abord, concernant la kinésithérapie, les techniques de massages semblent **limiter les douleurs liées aux menstruations ou au syndrome prémenstruel**. *Schwartz et al*. note qu'environ un quart des patientes ont utilisé des massages ou des thérapies physiques dont 69,2% des patientes étaient satisfaites des résultats antalgiques obtenus (24).

De plus, l'ostéopathie et la kinésithérapie peuvent être intéressantes **après les chirurgies pour limiter les adhérences** et favoriser la mobilité des organes (2).

Pour finir, concernant l'ostéopathie, des techniques appliquées pour l'endométriose pelvienne profonde chez 15 patientes semblent apporter une **amélioration de la prise en charge de la douleur et de la qualité de vie** (échelle SF-12 spécifique de l'endométriose). Néanmoins, l'absence de groupe contrôle ne permet pas d'évaluer l'efficacité de cette technique. Il semble également difficile de distinguer si l'amélioration est due aux bénéfices de la techniques ou au fait que la patiente soit prise en charge par un professionnel (1).

II.B.7.e. Bénéfices de la neurostimulation transcutanée

Tout d'abord, la neurostimulation transcutanée (TENS) est une technique antalgique non pharmacologique utilisée dans la prise en charge de diverses douleurs chroniques telles que les douleurs neuropathique périphériques. Par l'intermédiaire d'électrodes électriques cutanées, ces dispositifs médicaux assurent une stimulation électrique sur des régions cutanées et nerveuses définies. L'intensité et la fréquence des stimuli électriques peuvent varier en fonction des résultats souhaités. Ainsi, l'action antalgique est assurée grâce à la **stimulation du *Gate contrôle*** (stimulation électrique de nerf induisant une inhibition du message nociceptif envoyé au cerveau) ainsi que la **libération d'endorphines** ayant des propriétés antalgiques (49).

De plus, des **irritations cutanées** au niveau des patchs semblent être les seuls effets indésirables courant relevés. Il conviendra de ne pas appliquer les électrodes sur une zone cutanée lésée, sur l'abdomen d'une femme enceinte, chez les personnes porteuses de dispositif médical implantable actif ou en cas de thrombose veineuse ou artérielle (49) (4).

Pour finir, des études cliniques évaluant **l'efficacité du TENS n'ont pas été réalisées spécifiquement dans l'endométriose** mais sur des dysménorrhées. Il en résulte une diminution des douleurs liées aux menstruations ainsi que les douleurs pelviennes chroniques (4). Ainsi, dans une études randomisées non aveugle, 2 groupes de 11 personnes ont reçus des stimulation basse ou haute fréquence. Au bout de 8 semaines, les douleurs pelviennes chroniques étaient réduites dans les 2 groupes. Néanmoins, une autre étude a été réalisée et montre que le TENS en haute fréquence est plus antalgique que la basse fréquence ou le placebo. Ces résultats devraient être confirmés par d'autres études pour en déduire les conditions d'utilisation (basse ou haute fréquence) les plus favorables dans les dysménorrhées et plus spécifiquement dans l'endométriose (1).

II.B.7.f. Bénéfice des thérapies cognitivo-comportementales

Les thérapies cognitivo-comportementales regroupent notamment **l'hypnose, la relaxation ou la méditation en pleine conscience** (mindfulness) et semblent montrer un interêt dans la prise en charge de l'endométriose. En effet, *Schwartz et al*. (24) note que 43% des patientes se tournent vers des techniques de « repos » telles que l'hypnose ou des techniques de méditations spécifiques. 70% des femmes en sont satisfaites. Des études ont démontré un effet bénéfique de ces techniques sur la gestion de douleurs chroniques ou de douleurs pelviennes chroniques.

Tout d'abord, **l'hypnose n'a pas fait l'objet d'études dans le cadre de l'endométriose**. Néanmoins, une étude randomisée sur des femmes souffrant de dysménorrhées regroupe d'une part 25 patientes ayant 14 séances de 30 minutes d'hypnose, d'autre part 25 femmes ayant un traitement conventionnel à base d'AINS. Les résultats ne sont pas concluants mais montrent que dans les 2 situations, une amélioration de la qualité de vie est présente (1).

De plus**, la relaxation** reposant sur une contraction/décontraction musculaire (type Jacobson) a montré **un impact positif sur la qualité de vie et sur l'anxiété** dans une étude regroupant des patientes endométriosiques. Des études complémentaires devront être réalisées pour justifier ces résultats car le groupe témoin n'a pas bénéficié d'une intervention placebo (1).

Pour finir, malgré l'absence de données spécifiques dans l'endométriose, la méditation de pleine conscience (mindfulness) pourrait être une piste à envisager du fait des **bénéfices apportés sur la prise en charge de douleurs chroniques.** (1)

II.B.7.g. Bénéfices des cures thermales

Dans le cadre de la prise en charge antalgique de l'endométriose, des cures thermales peuvent être prescrites et prise en charge par la sécurité sociale pour une durée de 3 semaines. (4) De ce fait, **cette prise en charge individualisée** par divers professionnels repose sur les propriétés thérapeutiques des boues ou eaux thermales enrichies en sel marin ou en oligoélément permettant une **action anti-inflammatoire, reminéralisante ou décongestionnante**. La décontraction en profondeur des muscles et le renforcement musculaire assurent un effet antalgique et favorisent l'assouplissement et l'amplitude des mouvements. Le repos associé fait également partie des bénéfices obtenus (2).

II.B.8. Exemples de spécialités commercialisées à l'officine dans l'endométriose

Touchant 1 femme sur 10, l'endométriose devient un marché intéressant pour les industriels de compléments alimentaires. De ce fait, différentes spécialités ont été mises sur le marché ces dernières années et peuvent être commercialisées en officine : *Nutri-Endo, Endométix, EndoLib, EndoMae, Endomenat, Livia…* Un tableau (*cf Annexe 5*) présente les différents spécialités ou dispositifs commercialisés avec leur conditions d'utilisation.

PARTIE III – Etat des lieux de l'utilisation des alternatives thérapeutiques dans la prise en charge de la douleur dans l'endométriose en Bretagne en 2019-2020

III.A. Objectifs de l'étude

L'objectif de cette enquête repose dans un premier temps sur **l'évaluation de la prise en charge conventionnelle de la douleur** dans l'endométriose chez les femmes atteintes de cette pathologie en Bretagne en 2019-2020. Quel traitement hormonal (traitement de fond) les femmes endométriosiques utilisent-elles ? Quel est le type d'antalgique utilisé pour contrôler les douleurs ?

Ainsi, à partir de cet état des lieux, le second objectif de l'enquête est **d'évaluer si les femmes utilisent ou non des traitements alternatifs complémentaires à leur traitement conventionnel** ? Si oui, quelles alternatives ressortent? Par ailleurs, cette enquête permettra d'évaluer la satisfaction des patientes vis-à-vis des traitements proposés.

Pour finir, les résultats obtenus de l'enquête permettent d'évaluer les pratiques, les attentes des patientes et ainsi d'orienter le conseil du pharmacien d'officine sur l'utilisation des alternatives thérapeutiques telles que l'homéopathie, la phytothérapie, l'aromathérapie ou encore la nutrition/micronutrition pouvant être utilisée dans l'endométriose.

III.B. Méthodologie

III.B.1. Réalisation de l'étude

L'étude a été réalisée dans la **région Bretagne** en regroupant les patientes résidantes en Ille-et-Vilaine (35), Morbihan (56), Côtes d'Armor (22) et Finistère (29). Les dates de diffusion étaient comprises entre le 13/12/2019 et le 06/03/2020 soit un total de 11 semaines.

Les questionnaires ont été diffusés :

-En format papier au CHU de Rennes ou à la Clinique Mutualiste La Sagesse (prise en charge hospitalière)

-En format papier dans des structures en ville telles que des pharmacies d'officine ou des cabinets de gynécologie.

-En format numérique via un sondage *Google Form* où le questionnaire a été diffusé par mail auprès des patientes résidants en Bretagne et adhérentes de l'association de patientes

EndoFrance. Des formats papiers ont également été distribué lors d'une Rencontre Amicale organisée par l'association à la Clinique La Sagesse.

Au bout de 11 semaines de diffusion, parmi les **187 réponses récolées**, **174 résultats ont été retenues** dont voici la répartition en fonction des canaux de diffusion. Ainsi, 13 questionnaires ont été exclus de l'analyse car ne répondant pas aux critères d'inclusion dont des patientes ne résidant pas en Bretagne ou des patientes non clairement diagnostiquées pour une endométriose.

Lieux de récolte	Nombre de réponses obtenus
CHU de Rennes	47 questionnaires
Clinique La Sagesse	81 questionnaires
En ville *(Pharmacie + cabinet gynécologie)*	13 questionnaires
Association EndoFrance *(En ligne + rencontre amicale)*	33 questionnaires
TOTAL questionnaires exploités	**174 questionnaires**
Questionnaires non retenus	13 questionnaires
TOTAL questionnaires récoltés	**187 questionnaires**

Figure 15 : Répartition des questionnaires en fonction du lieu de récoltes des réponses

Parmi les lieux de récoltes, on constate que presque **¾ des résultats (73,56%) sont issus de structures hospitalières.** En effet, cette observation se justifie par le fait que les gynécologues spécialistes dans l'endométriose ou encore la prise en charge chirurgicale des patientes ont lieu dans ces structures. Ce résultat peut également constituer un biais car les patientes suivies en ville ou à l'hôpital pourront potentiellement ne pas avoir les mêmes conseils sur l'usage des alternatives en ville par rapport aux structures hospitalières.

III.B.2. Choix de la population cible

La population cible a été définie sur les critères suivants. Les patientes devaient présenter ces caractéristiques :

- présenter une forme symptomatique de l'endométriose se traduisant par des douleurs.
- avoir eu recours ou non à une chirurgie pour traiter la maladie.
- vivre en Bretagne (Ille-et-Vilaine, Morbihan, Côtes d'Armor, Finistère)
- être majeure (avoir plus de 18 ans)

III.B.3. Présentation du questionnaire

Le questionnaire *(Annexe 6)* est constitué de **13 à 18 questions** pour une durée estimée de **moins de 10 minutes**.

La première partie du questionnaire vise à donner les **caractéristiques épidémiologiques** de l'échantillon (âge des patientes, lieu de résidence…). La deuxième partie du questionnaire repose sur **les caractéristiques de la pathologie** (manifestations cliniques) et **sa prise en charge conventionnelle** (chirurgicale et/ou thérapeutique).

Pour finir, la dernière partie se divise en deux parties en fonction de **l'utilisation ou non des alternatives thérapeutiques complémentaires**. En l'absence d'utilisation des alternatives thérapeutiques, la question 13 permet de comprendre les raisons pour lesquelles les patientes ne se sont pas tournées vers ces alternatives. Pour les femmes ayant eu recours à des alternatives, les dernières questions *(question 14 à 18)* permettent de définir vers quels types d'alternatives (homéopathie, phytothérapie, aromathérapie, micronutrition, alternatives « physiques » …) les patientes se sont tournées, la source d'informations ainsi que le canal d'approvisionnement.

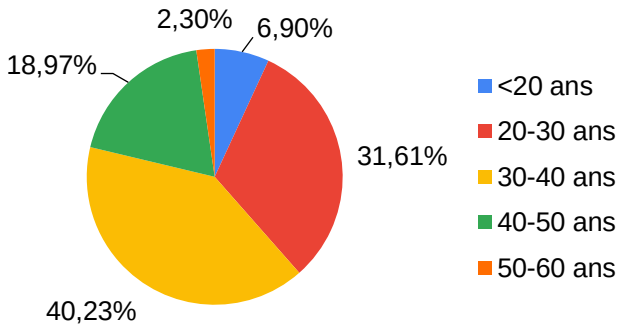
III.B.4. Méthode utilisée pour l'analyse des résultats

L'exploitation des résultats a été réalisée **en 2 temps**. Tout d'abord, la saisie des données question par question sur G*oogle Form* permettant d'en extraire un fichier Excel. Lors de cette phase, les questionnaires non retenus ont été exclus de l'enquête. Ainsi, à partir du fichier obtenu, des graphiques ont été réalisés afin de décrire les données via des graphiques (statistiques descriptives). Pour certaines questions et afin d'établir un lien ou non sur les résultats obtenus, des tests Khi2 ont été réalisés via le *logiciel.spss.*

III.C. Analyse des résultats et discussion

III.C.1. Description épidémiologique de l'échantillon

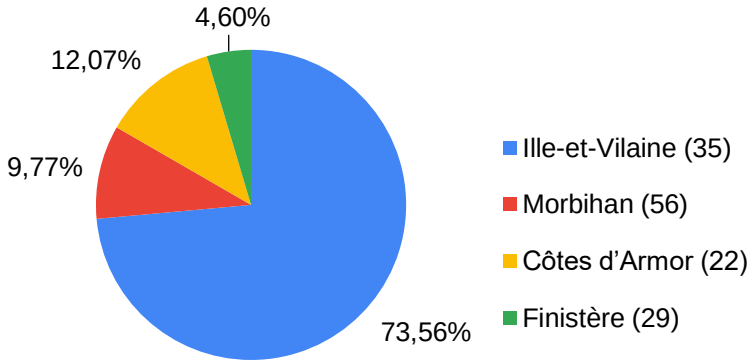
Tout d'abord, l'échantillon est constitué de 174 femmes atteintes d'endométriose. La répartition des âges *(cf question 1)* se fait de la façon suivante :



Graphe 1 : Répartition de l'âge des patientes

De ce fait, on constate que l'échantillon regroupe **des patientes relativement jeunes** : 70 patientes sont âgées de 30 à 40 ans (40,23%), 55 entre 20 et 30 ans (31,61%), 33 entre 40 et 50 ans (18,97%), 12 âgées de moins de 20 ans (6,90%), 4 entre 50 et 60 ans (2,3%) et pour finir aucune âgée de plus de 60 ans (*Graphe 1*). **La découverte de l'endométriose se fait essentiellement entre 30 et 40 ans** *(cf Partie I),* les résultats de l'étude sont donc en cohérence avec ce pic d'âge.

De plus, le lieu de résidence *(cf question 2)* montre que les patientes sont **essentiellement localisées en Ille-Et-Vilaine** (73,56% soit 128 réponses) suivi par les Côtes d'Armor avec 12,07% (21 réponses), le Morbihan avec 9,77% (17 réponses) et pour finir 4,6% pour le Finistère avec 8 réponses (*Graphe 2*). Ces résultats sont cohérents avec les lieux de diffusion situés essentiellement au niveau du bassin rennais.

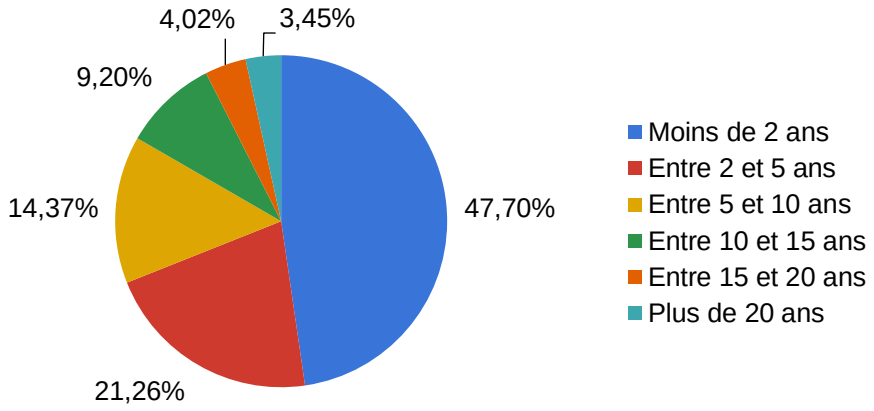


Graphe 2 : Répartition du département de résidence des patientes

Pour finir, le diagnostic *(cf question 3)* est **assez récent** avec p**rès de la moitié (47,70%) des patientes diagnostiquées depuis moins de 2 ans** (soit 83 patientes), 37

personnes entre 2 et 5 ans (21,26%), 25 entre 5 et 10 ans (14,37%), 16 entre 10 et 15 ans (9,20%), 7 entre 15 et 20 ans (4,02%) et pour finir 6 depuis plus de 20 ans (3,45%).

On constate que **presque 70% des patientes (69%) ont été diagnostiquées dans les 5 ans** (*Graphe 3*). Les réponses récoltées venant essentiellement de structures hospitalières (CHU et la clinique la Sagesse), on suppose que les patientes allant dans ce type de structure sont essentiellement au début de leur prise en charge avant un relai par les spécialistes gynécologues installés en ville.



Graphe 3 : Répartition du nombre d'année depuis que le diagnostic d'endométriose est établi

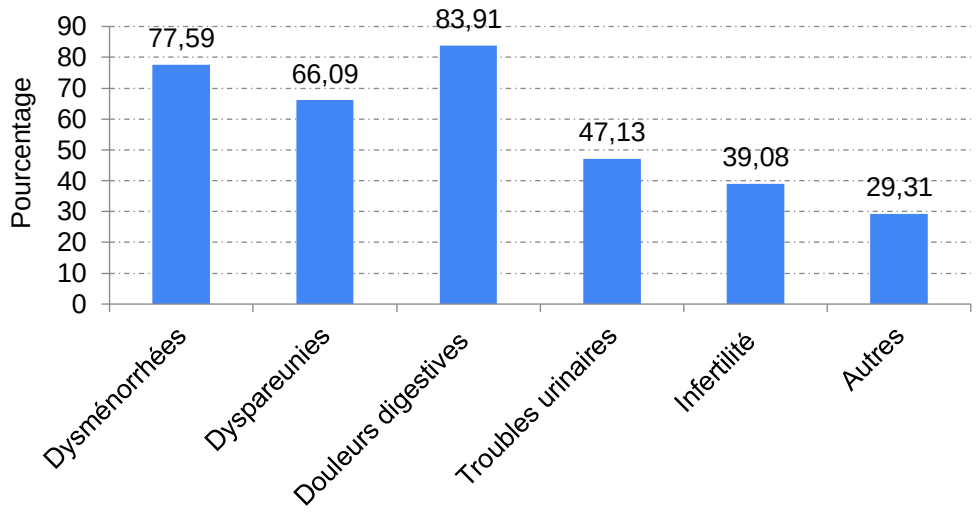
III.C.2. Etat des lieux de la prise en charge de la pathologie en Bretagne

III.C.2.a. Description des symptômes et de la douleur

Tout d'abord, la manifestation de l'endométriose *(cf question 5)* est représentative du tableau clinique de la maladie avec la présence (*Graphe 4*) :

- de douleurs digestives à 83,91% (146 réponses) définies comme des douleurs en allant aux toilettes, une alternance de diarrhées/constipation, des ballonnements …
- de dysménorrhées à 77,59% (135 réponses) définie comme des règles très douloureuses
- de dyspareunies à 66,09% (115 réponses) définies comme des douleurs au moment des rapports sexuels ou pouvant persister plusieurs heures après
- des troubles urinaires à 47,13% (82 réponses) définies comme des douleurs au moment d'uriner et/ou une envie fréquente voir urgente d'aller uriner
- des troubles de l'infertilité voir une infertilité pour 39,08 % (68 réponses).
- d'autres symptômes pour 51 patientes (soit 29,31%).

De ce fait, on constate que **plus de la moitié** des 174 participantes présente des **douleurs digestives, des dyspareunies ou des dysménorrhées**, symptômes caractéristiques de l'endométriose.



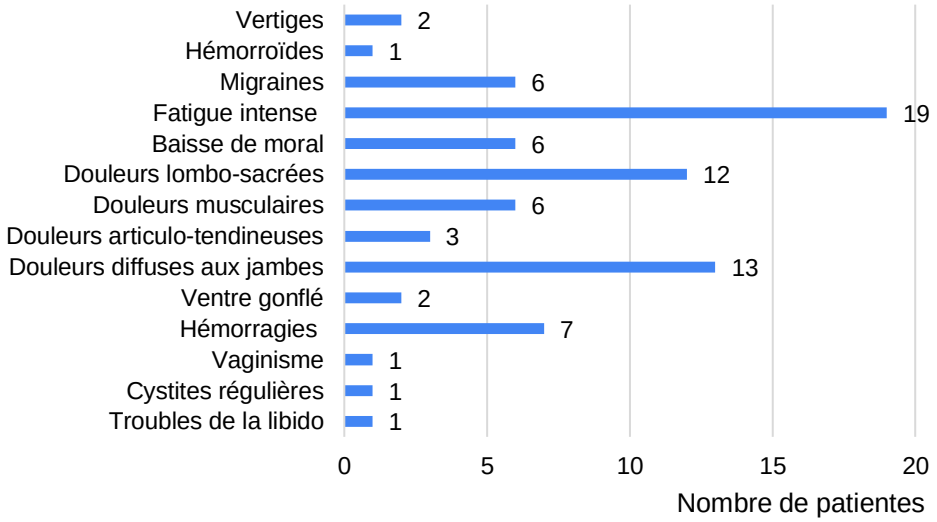
Graphe 4 : Représentation de la manifestation clinique de l'endométriose

D'autre part, comme vu précédemment dans la partie I, l'endométriose repose sur **un tableau clinique sévère avec plusieurs symptômes associés** induisant un impact sur la qualité de vie des patientes. Ainsi, parmi les 5 principaux symptômes (en excluant les « autres »), on a établi la répartition des patientes en fonction du nombre de symptômes associés (*Figure 16*). Il semblerait que **presque ¾ des patientes (70,12%) présentent un tableau clinique sévère** associant entre 3 à 5 symptômes. A l'inverse, **seulement 5,75% ou 1,15% ont respectivement un seul symptôme ou aucun symptôme.** L'association de plusieurs symptômes nécessite ainsi une prise en charge globale de la maladie afin de pouvoir les contrôler avec les thérapeutiques conventionnelles (thérapeutique et/ou chirurgicale) associées ou non avec des alternatives thérapeutiques complémentaires.

	Nombre de patientes	**Pourcentage**
5 symptômes associés	20	11,49%
4 symptômes associés	50	28,74 %
3 symptômes associés	52	29,89%
2 symptômes associés	40	22,89%
1 seul symptôme	10	5,75%
Aucun symptôme (uniquement « autres »)	2	1,15%

Figure 16 : Répartition des patientes en fonction du nombre de symptômes caractéristiques

De plus, concernant la catégorie « autres », parmi les 51 patientes ayant coché cette case 19 patientes décrivent **une fatigue intense** (soit 10,92% de l'échantillon total), 13 des **douleurs diffuses aux jambes** (7,47%), 12 **des douleurs lombo-sacrées** (6,90%), 7 des **hémorragies** (4,02%), 6 des **migraines, une baisse de moral ou des douleurs musculaires** (3,45%) (*Graphe 5*). Les hémorragies sont définies comme des saignements de nez régulier, des règles abondantes ou encore des saignements continus en dehors des règles. Comme vu dans la partie I, les patientes migraineuses sont souvent atteintes d'endométriose et inversement. D'autre part, les douleurs induites par l'endométriose semblent être diffuses au niveau des jambes , des lombaires ou musculaires : de nombreuses patientes décrivent **une perte de mobilité et une réduction de leur activité physique**. La fatigue engendrée par la pathologie induit une baisse de morale dont la prise en charge sera essentielle pour le bien-être de la patiente.

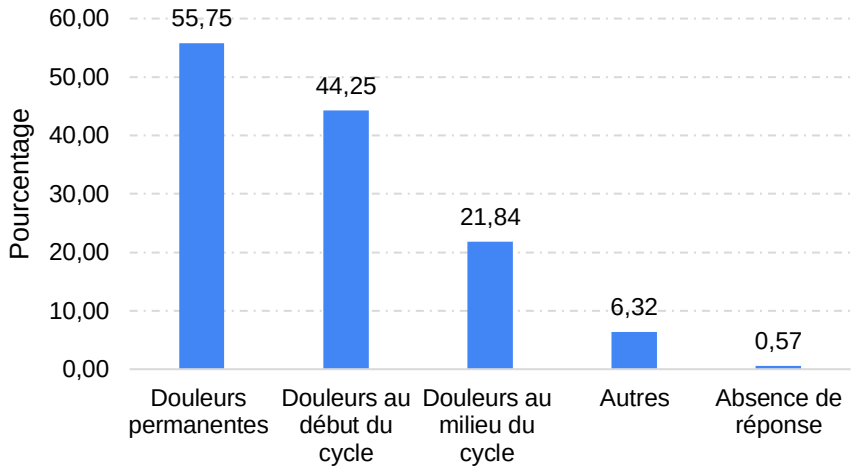


Graphe 5 : Description de la catégorie "Autres" des symptômes de l'endométriose

Concernant la fréquence des douleurs *(cf question 6),* 97 patientes ont décrit des douleurs pouvant survenir à n'importe quel moment du cycle (55,75% soit plus de la moitié de l'échantillon total), 77 ont décrit des douleurs plus particulièrement en début du cycle lors des menstruations (44,25%) et pour finir 38 patientes définissent leur douleur au milieu du cycle (au moment de l'ovulation) (21,84%) (*Graphe 6*). On constate une difficulté de la part des participantes pour décrire de manière précise la fréquence de leur douleur car beaucoup d'entre elles ont coché plusieurs propositions. Par déduction, on peut supposer que **les**

patientes ont des douleurs de manière continue avec des pics algiques pouvant survenir en début ou milieu de cycle.

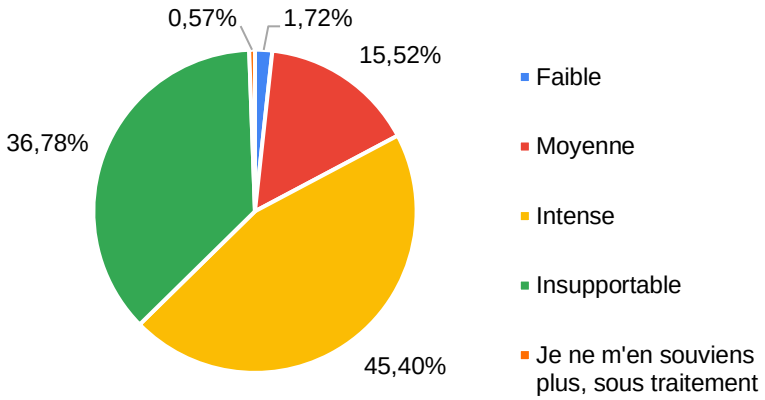
D'autre part, une patiente (0,57%) n'a pas donné de réponse tandis que 11 patientes (6,32%) ont décrit d'autres fréquences de douleurs que celles proposées. Ainsi, certaines patientes décrivent des douleurs survenant lors de **situations particulières** (1 lors d'une activité physique, 1 des douleurs nocturnes liées à la position allongée ou 3 lors d'un rapport sexuel). Trois patientes évoquent des douleurs survenant **quelques jours avant les menstruations** ou une patiente déclare *« des douleurs croissante de l'ovulation jusqu'aux règles pouvant aller jusqu'à l'évanouissement ».* Enfin, 2 patientes évoquent que leur douleurs surviennent de **manière aléatoires** d'un cycle à l'autre.



Graphe 6 : Fréquence des douleurs liées à l'endométriose

D'autre part, les patientes estiment l'intensité de leur douleur (*cf question 7*) pour 45,40% comme intense (79 réponses), pour 36,78% comme insupportable (64 réponses), pour 15,52% comme moyenne (27 réponses), pour 1,72% comme faibles (3 réponses). Une personne a répondu qu'elle ne se souvenait plus de l'intensité de sa douleur (0,57%). Ainsi, on constate que **plus du ¾ des patientes (soit 82,2%) définissent leur douleur comme intense voir insupportable donc sur une échelle EVA supérieur à 6** *(Graphe 7).*

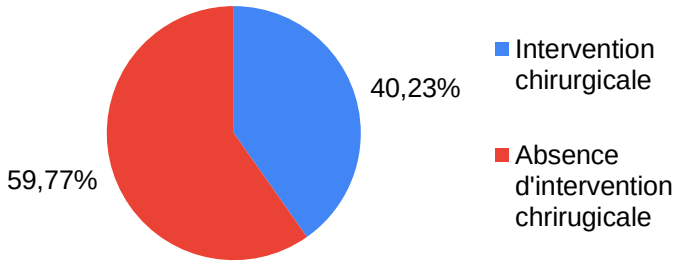
Cette intensité de douleur, caractéristique de l'endométriose, montre que l'échantillon répond aux objectifs de l'enquête portant sur la prise en charge de la douleur. Néanmoins, il est à noter que **la douleur est une expérience émotionnelle et subjective** dépendante du patient. Une des limite de cette enquête est que **le patient auto-évalue son niveau de douleurs** alors que celle-ci n'est pas évaluée par une tierce-personne. Cette évaluation étant subjective est donc patient-dépendant.



Graphe 7 : Description de l'intensité des douleurs liées à l'endométriose

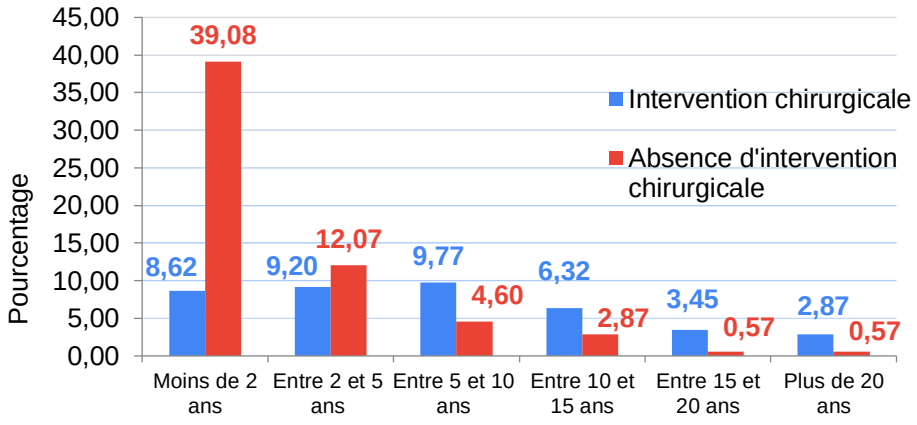
III.C.2.b. Prise en charge chirurgicale de l'endométriose

Tout d'abord, dans notre échantillon, on constate que 70 patientes (40,23%) ont eu recours à au moins une intervention chirurgicale contre 104 patientes (59,77%) pour la prise en charge de leur endométriose *(cf question 4 et Graphe 8).*



Graphe 8 : Recours à la chirurgie dans la prise en charge de l'endométriose

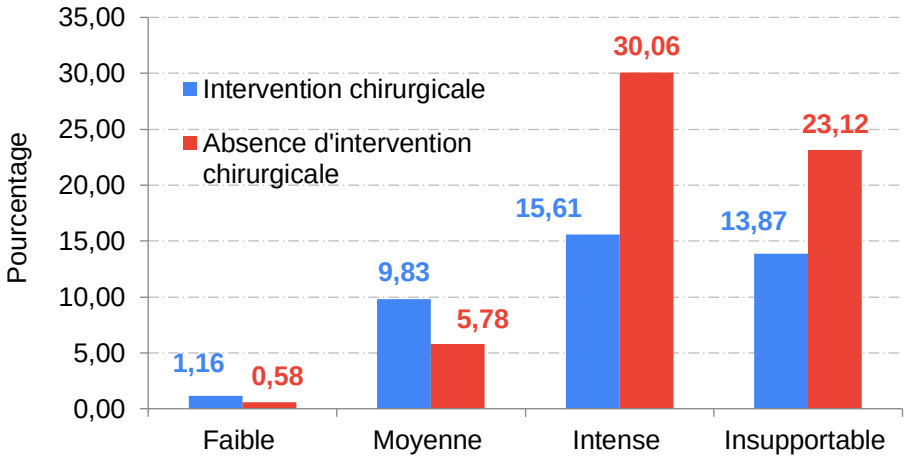
De ce fait, on peut se demander si les femmes ayant eu recours à la chirurgie *(cf question 4)* sont des patientes où le diagnostic a été défini récemment ou depuis longtemps *(cf question 3).* Les questions 3 et 4 ont été ainsi croisées (*Graphe 9*). Il en ressort que, **quand le diagnostic est récent (moins de 5 ans), plus de la moitié des femmes (51,15%) n'ont pas eu recours à la chirurgie**. D'autre part, au-delà de 5 ans, la tendance s'inverse et les femmes sont plus susceptibles d'avoir eu recours à une chirurgie. Ainsi, en cohérence avec les recommandations de la HAS et étant donné que la prise en charge chirurgicale est une méthode invasive, on constate que **celle-ci est utilisée en derniers recours** et donc plus tard dans la prise en charge lorsqu'elle est jugée nécessaire.



Graphe 9 : Recours à la chirurgie et temps de prise en charge de l'endométriose

Pour finir, on a regardé si la prise en charge chirurgicale induit une baisse du niveau de douleur. Pour ce faire, nous avons recherché un lien entre niveau bas de douleur sans traitement (*cf question 7*) et prise en charge chirurgicale (*cf question 4*). Etant donné qu'une personne a répondu à la question 7 qu'elle ne se souvenait plus de l'intensité de la douleur sans traitement, cette réponse a été retirée pour cette analyse afin d'exploiter les résultats.

Les résultats obtenus (sur 173 réponses) montrent que, pour des faibles niveaux de douleurs (intensité faible et moyenne) les patientes ayant eu recours à la chirurgie sont plus nombreuses tandis que pour des niveaux de douleurs élevés (douleurs intenses voir insupportables), les femmes opérées semblent moins nombreuses. De ce fait, on constate que **2 fois plus de personnes non opérées décrivent une douleur intense** (30,06% contre 15,61%). Ainsi, **le recours à la chirurgie semble avoir un impact positif sur les douleurs liées à l'endométriose en diminuant leurs intensités** (*Graphe 10*). Cette prise en charge conventionnelle, reconnue par la HAS, a donc toute sa place dans la gestion des douleurs liées à l'endométriose.



Graphe 10 : Recours à la chirurgie et intensité de douleurs

III.C.2.c. Prise en charge hormonale de l'endométriose

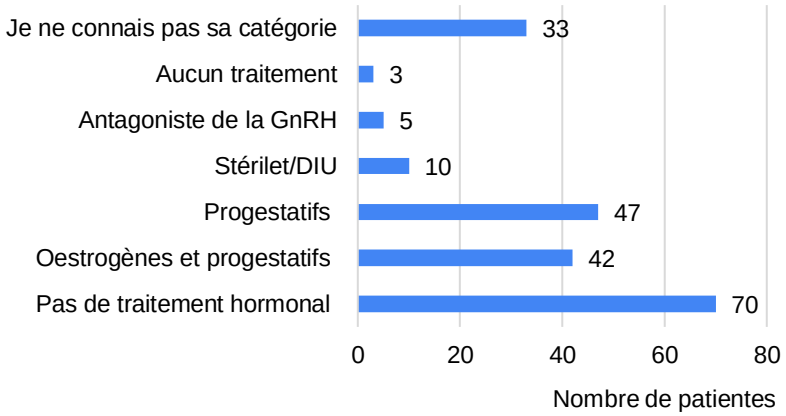
Tout d'abord, afin de contrôler les douleurs liées à l'endométriose, la mise en place d'un traitement hormonal peut être nécessaire (*cf question 8).*

Ainsi, les patientes ayant coché la proposition *« Je ne connais pas la catégorie du médicament que je prends mais je connais son nom »* ont directement été reclassées dans les bonnes classes thérapeutiques (*Graphe 12*) . Cette proposition a permis de limiter les erreurs et de rendre fiable l'analyse. Ainsi, on constate que 33 patientes soit 18,97% ont sélectionné cette proposition (*Graphe 11*). Ainsi, **plus du ¾ des patientes (81,03%) connaissent la classe thérapeutique et ont donc une bonne connaissance de leur traitement de fond**. Néanmoins, pour les patientes ne connaissant pas la classe de leur traitement, il convient de rappeler l'importance des rôles du médecin lors de la prescription et du pharmacien lors de la dispensation pour associer une explication du traitement. En effet, **plus un patient a compris l'objectif de son traitement, plus il est susceptible d'y adhérer et d'être observant**.

De plus, concernant la proposition *« autres »,* **trois patientes ont signifié l'absence d'utilisation de traitement** (ni hormonal, ni antalgique). Lors de la rédaction du questionnaire, il aurait été pertinent de rajouter cette proposition. On peut se demander si les patientes ayant saisi la proposition *« Je n'ai pas de traitement hormonal, j'utilise uniquement des antalgiques »* ne pourraient pas être dans la catégorie « autres traitements ». Il existe donc un biais.

D'autre part, une erreur de rédaction dans le questionnaire est à noter. D'après les recommandations de la HAS, l'usage d'agoniste de la GnRH peut être utilisé en derniers recours et **non l'usage d'antagoniste de la GnRH** (considéré actuellement comme de nouvelles pistes thérapeutiques). Il existe donc un biais. On suppose néanmoins que les

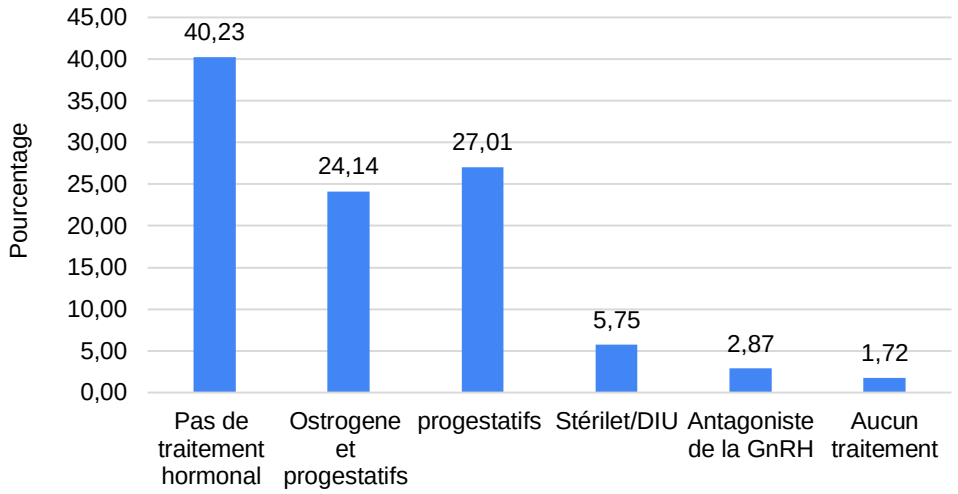
patientes ont coché la proposition « antagoniste » en pensant « agoniste». De plus, parmi les 5 personnes ayant coché cette proposition, 3 ont signifié l'association avec des progestatifs ou des spécialités oestro-progestatives. **L'instauration d'un traitement hormonal substitutif respecte ainsi les recommandations de la HAS afin de limiter les effets indésirables liés aux analogues de la GnRH** (perte de densité osseuse, sécheresse vaginale …).



Graphe 11 : Prise en charge hormonale de l'endométriose

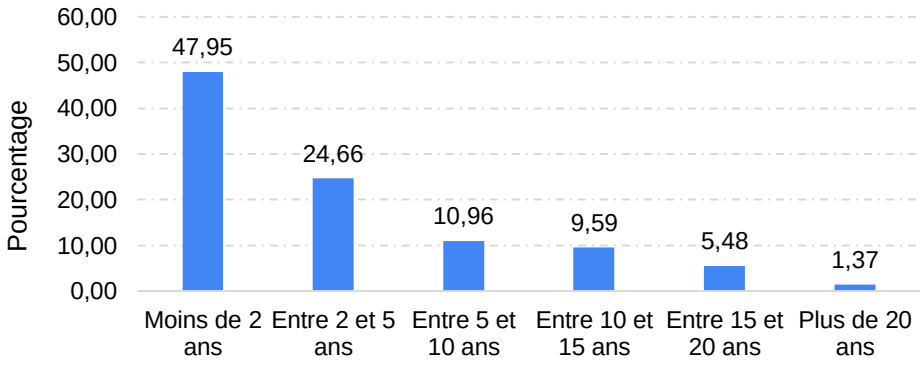
De plus, les résultats obtenus montrent que 3 patientes (soit 1,72% de l'échantillon total) n'utilisent aucun traitement (ni hormonal, ni antalgique) et que **70 patientes (soit 40,23%) n'ont pas de traitement de fond hormonal (uniquement des traitements antalgiques) pour gérer leur douleur** *(Graphe 12).*

De ce fait, parmi les 101 patientes ayant un traitement hormonal, 42 patientes (24,14%) utilisent une pilule associant œstrogènes et progestatifs, 47 patientes (27,01%) une pilule avec uniquement des progestatifs, 10 patientes (5,75%) un stérilet (DIU) et pour finir 5 patientes (2,87%) un agoniste de la GnRH (*Graphe 12*).



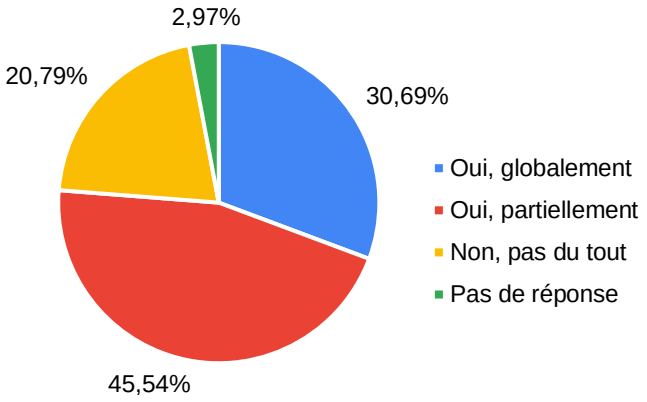
Graphe 12 : Répartition de l'utilisation des traitements hormonaux dans l'endométriose

D'autre part, étant donné que 73 patientes n'utilisent pas de traitement hormonal (*cf question 8*), on a recherché si ce résultat était lié à la pose d'un diagnostic d'endométriose récent ou non (*cf question 3*). Le croisement de ces 2 questions montrent que, parmi les 73 patientes, 35 femmes (soit 47,95%) ont le diagnostic d'endométriose depuis moins de 2 ans, 18 femmes entre 2 et 5 ans (soit 24,66%), 8 femmes entre 5 et 10 ans (soit 10,96%), 7 femmes entre 10 et 15 ans (soit 9,59%), 4 femmes entre 15 et 20 ans (soit 5,48%) et pour finir une femme depuis plus de 20 ans (soit 1,37%) (*Graphe 13*). Il en résulte ainsi que **presque ¾ des patientes (soit 72,61%) ont un diagnostic d'endométriose posé depuis moins de 5 ans**. Ce diagnostic récent peut expliquer l'absence d'utilisation de traitement de fond hormonal. Ainsi, on en déduit que les patientes essayent dans un premier temps de contrôler les douleurs avec uniquement des traitements antalgiques avant de mettre en place un traitement de fond hormonal. On suppose également que, parmi les patientes n'ayant pas de traitement hormonal, certaines peuvent avoir un projet de grossesse ou ne souhaitent pas prendre d'hormones.



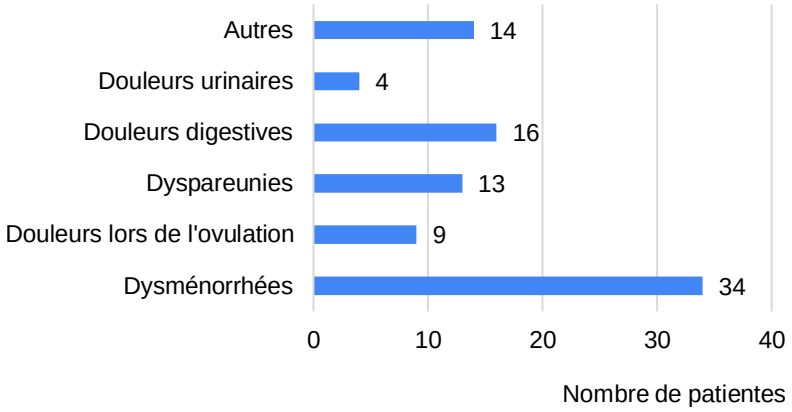
Graphe 13 : Absence de traitement hormonal et délai de diagnostic de l'endométriose

Parmi les 101 patientes prenant un traitement de fond hormonal, uniquement 98 personnes ont évalué l'efficacité du traitement hormonal sur la douleur *(cf question 9)*, 3 patientes (soit 2,97%) n'ont donc pas donné leur avis. Ainsi, le diagramme montre que 30,69 % (31 femmes) sont globalement satisfaites de l'action antalgique du traitement, 45,54% (46 femmes) sont partiellement satisfaites et 20,79% (21 femmes) ne sont pas du tout satisfaites (Graphe 14). Ainsi, environ **2/3 des patientes (66,33%) sont partiellement voir pas du tout satisfaite du traitement hormonal et se tourneront potentiellement en complément du traitement de fond vers un traitement antalgique ou des alternatives thérapeutiques complémentaires.**



Graphe 14 : Evaluation de l'efficacité du traitement hormonal sur la douleur

Pour finir, lorsque le soulagement de la douleur a été globalement ou partiellement efficace par le traitement hormonal, il avait été demandé sur quels types de douleurs (*cf question 9 bis*). Parmi les 77 patientes entrant dans cette catégorie, 56 personnes ont décrit sur quels types de douleurs le traitement hormonal semble efficace. Après analyse des réponses, il en ressort que 34 patientes (soit 60,71%) évaluent un impact positif du traitement hormonal **sur les dysménorrhées**, 16 patientes (28,57%) sur **les douleurs digestives**, 13 **sur les dyspareunies** (23,21%), 9 sur les douleurs lors de l'ovulation (16,07%). L'efficacité sur les dysménorrhées pourrait être en lien avec l'aménorrhée induite par le traitement hormonal. Enfin, 14 patientes décrivent d'autres symptômes tels qu'une réduction de la fatigue (3 patientes), des douleurs lombo-sacrées (1 patiente) ou encore de manière plus générale des douleurs moins fréquentes et intenses mais néanmoins toujours présentes (10 patientes).



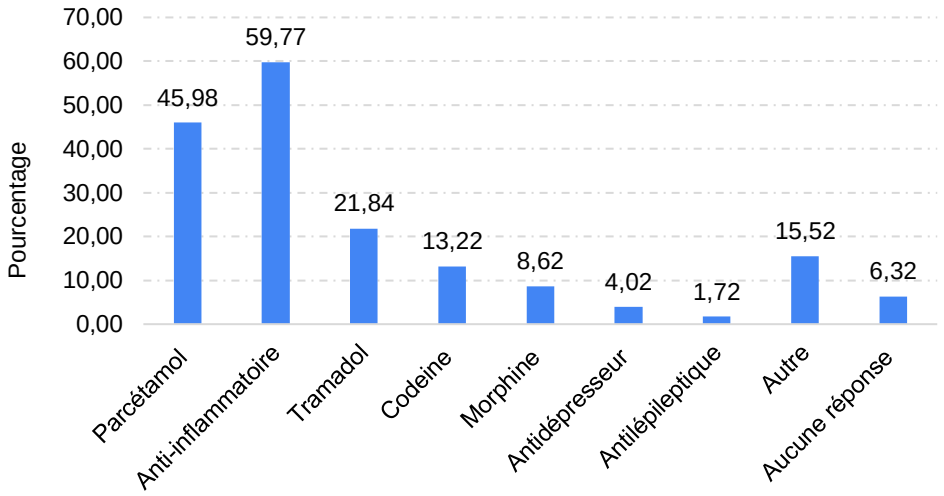
Graphe 15 : Description de l'efficacité du traitement hormonal sur les types de douleurs

III.C.2.d. Prise en charge antalgique de l'endométriose

Tout d'abord, concernant l'usage des antalgiques *(cf question 10)* dans la gestion des douleurs liées à l'endométriose, **11 patientes (soit 6,32% de l'échantillon total)** sur les 174 participantes **n'ont pas donné de réponses**. On suppose que ces personnes ne prennent pas de traitement antalgique pour soulager leurs douleurs.

De plus, le graphe 16 représente les différentes molécules utilisées. On constate que **les anti-inflammatoires sont utilisés par plus de la moitié des patientes** (avec 104 personnes soit 59,77%) **suivi par le paracétamol** par 80 patientes (soit 45,98%), le tramadol par 38 patientes (soit 21,84%), la codéine par 23 personnes (soit 13,22%), la morphine par 15 patientes (8,62%) et pour finir les antidépresseurs et les anti-épiléptiques avec respectivement 7 patientes (4,02%) et 3 patientes (1,72%).

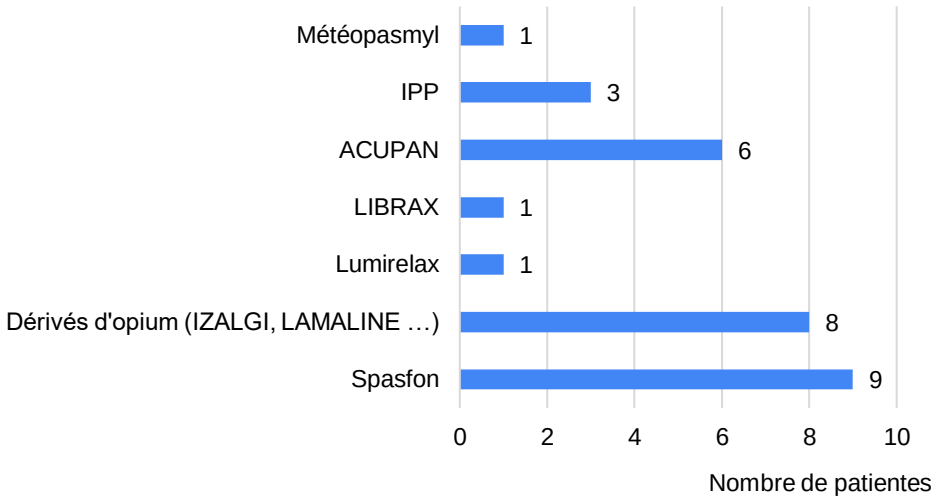
Ainsi, **respectant les recommandations de l'OMS sur l'usage des antalgiques**, les **antalgiques de palier I sont utilisés majoritairement** pour gérer les douleurs (AINS et paracétamol) suivis par les antalgiques de palier II avec le tramadol et la codéine. La prise en charge **des douleurs neuropathiques avec des antidépresseurs et des antiépileptiques semble être utilisée en derniers recours** vu le nombre d'utilisatrices : cette pratique est en cohérence avec les recommandations de la HAS.



Graphe 16 : Répartition de l'utilisation des traitements antalgiques dans l'endométriose

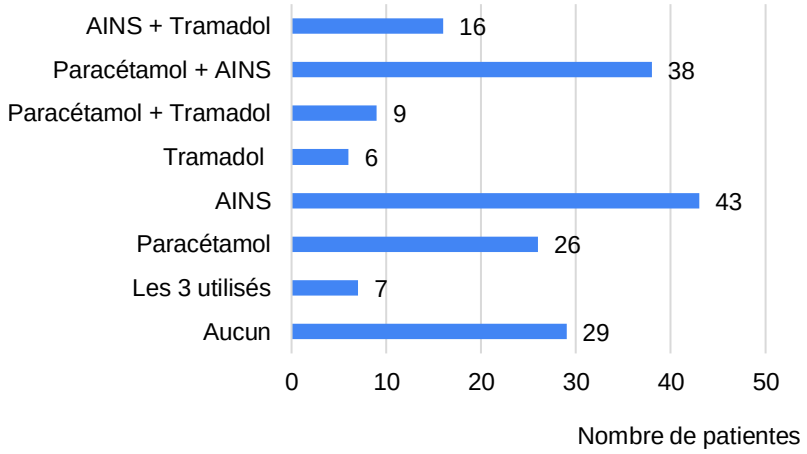
De plus, **27 patientes** (soit 15,52%) ont précisé d'autres classes thérapeutiques utilisées dans la gestion de leurs douleurs liées à l'endométriose. Le *graphe 17* répartit les différentes classes mentionnées. **Les spécialités contenant de l'opium** (IZALGI, LAMALINE) sont utilisés par 8 patientes (soit 4,60%). **Les antispasmodiques** semblent être de bonnes alternatives avec l'utilisation de SPASFON (5,17%) par 9 patientes ou de METEOSPASMYL ou de LIBRAX par une patiente. De plus, l'utilisation **d'inhibiteur de la pompe à protons** (IPP) est mentionnée afin de contrôler les douleurs digestives liées à l'endométriose. Pour finir, 6 patientes mentionnent l'utilisation d'**ACUPAN**, analgésique non morphinique très efficace sur les douleurs aigües intenses : la HAS ne recommande pas l'utilisation de cette spécialité dans l'endométriose par manque d'études associées. Le peu de patientes utilisant ACUPAN est en cohérence avec l'application de ces recommandations.

Lors de la rédaction du questionnaire, il aurait été pertinent d'ajouter comme proposition *« les spécialités contenant de l'opium »* ainsi que *« les antispasmodiques »* qui sont des classes thérapeutiques de palier I facilement utilisés. **Le fait que les affirmations ne soient pas proposées constitue un biais** car des personnes utilisatrices de ce type de traitement n'ont pas forcément pensé à le mentionner dans la catégorie « autres ».



Graphe 17 : Représentation de la catégorie "autres antalgiques"

D'autre part, on a cherché à évaluer les associations des 3 molécules les plus utilisées soit l'association des AINS, du paracétamol et du tramadol. Il en résulte **que 43 patientes (24,71%) utilisent des AINS seuls, que 38 patientes (21,84%) utilisent l'association paracétamol – AINS**, que 29 patientes (16,67%) n'utilisent aucun de ces 3 traitements et pour finir 26 patientes (14,94%) n'utilisent que le paracétamol (*Graphe 18*).. Comme évoqué précédemment, ces résultats montrent que **les patientes privilégie l'usage des antalgiques de palier I** avec l'usage d'AINS, classe thérapeutique très efficace sur les dysménorrhées, associés on non au paracétamol.

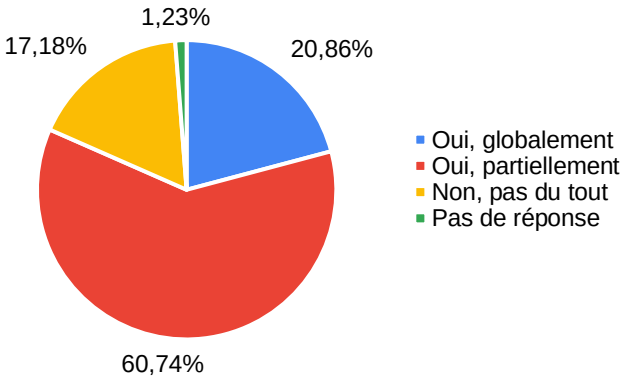


Graphe 18 : Association des 3 molécules antalgiques les plus utilisées

De plus, l'évaluation de la gestion de la douleur par les antalgiques *(cf question 11)* a été réalisée par 161 patientes. Or, 163 patientes avaient signifié à la question 10 qu'elles utilisaient des antalgiques. Ainsi, 2 personnes (1,23%) n'ont pas répondu à cette question. Le

graphe 19 montre que les patientes sont pour **20,86% (soit 34 patientes) globalement satisfaites, 60,74% (soit 99 patientes) partiellement satisfaites et pour finir 17,18% (soit 28 patientes) pas du tout satisfaites.**

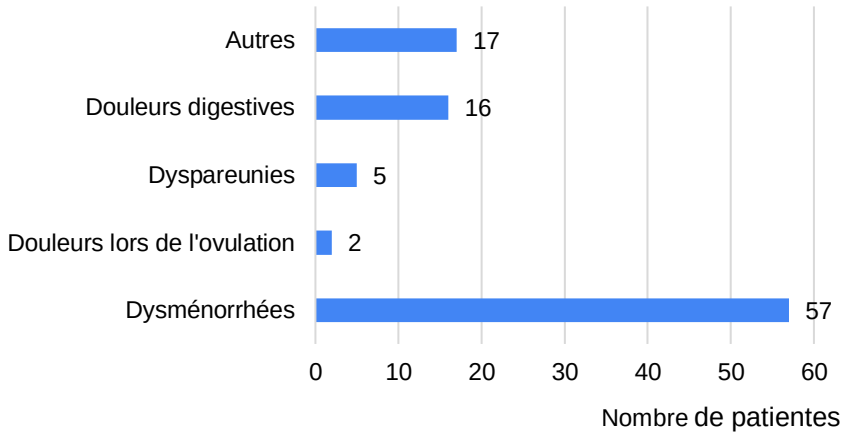
Globalement, **plus de ¾ des patientes (81,60%) sont satisfaites** (globalement et partiellement) de leur traitement antalgique. Contrairement aux traitements hormonaux, il semble y avoir moins de femmes *« pas du tout satisfaites »* par les traitements antalgiques : ici 17,18% (*Graphe 19*) contre 20,79% pour le traitement hormonal (*Graphe 14*). Cela est certainement dû à **la rapidité d'action des antalgiques utilisés au moment des pics douloureux** à la différence du traitement hormonal où plusieurs molécules peuvent être essayées avant de trouver l'équilibre hormonal et les effets antalgiques souhaités.



Graphe 19 : Evaluation de l'efficacité du traitement antalgique sur la douleur

Pour finir, les patientes étant globalement et partiellement satisfaites des traitements antalgiques ont précisé sur quels types de douleurs les antalgiques ont été efficaces (*cf question 11 bis*). Parmi les 82 femmes ayant répondu à cette question, **plus de 2/3 des patientes** (soit 57 patientes (69,51%)) décrivent **une efficacité sur les dysménorrhées**, 16 patientes (19,51%) **sur les douleurs digestives**, 5 patientes (6,10%) sur les **dyspareunies** et 2 (2,44%) sur **les douleurs liées à l'ovulation**. Enfin, 17 patientes mentionnent l'efficacité des antalgiques sur d'autres symptômes parmi lesquels on retrouve les douleurs lombo-sacrées (3 patientes), les migraines et les douleurs articulaires (une patiente) (*Graphe 20*)

Douze patientes décrivent également une efficacité de cette catégorie thérapeutique **sur les pics douloureux**. Ce résultat est cohérent avec les recommandations de prise en charge de l'endométriose où le traitement antalgique vient contrôler les pics algiques en complément du traitement de fond hormonal.

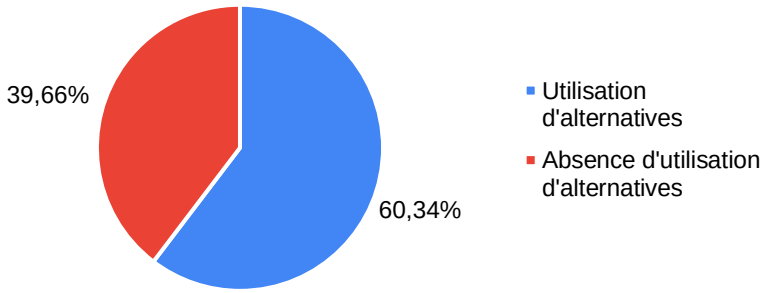


Graphe 20 : Description de l'efficacité du traitement antalgique sur les types de douleurs

III.C.3. Etats des lieux de l'utilisation des alternatives thérapeutiques complémentaires

L'un des objectifs de cette étude est d'évaluer si les femmes atteintes d'endométriose utilisent ou non des alternatives thérapeutiques complémentaires telles que l'usage de l'homéopathie, phytothérapie, plantes chinoises, aromathérapie, micronutrition, nutrition ou des alternatives « physiques antalgiques » *(cf question 12).*

Les résultats montrent que **60,34% (105 patientes) ont eu recours à des alternatives thérapeutiques complémentaires contre 39,7% (soit 69 patientes)** *(Graphe 21).* Il en résulte ainsi qu'une majorité des patientes montrent un intérêt pour ces approches. De ce fait et comme évoqué par la HAS, en tant que professionnels de santé, les médecins spécialistes ainsi que les pharmaciens d'officine devraient informer les patientes sur cette démarche si cela les intéresse et les orienter vers des personnes spécialisées dans ces pratiques.



Graphe 21 : Etat des lieux de l'utilisation des alternatives thérapeutiques par les patientes atteintes d'endométriose en Bretagne

De plus, parmi les patientes utilisant des alternatives thérapeutiques, on peut se demander si les femmes se tournant vers ces alternatives sont satisfaites ou non de leur prise en charge conventionnelle (hormonale et/ou antalgique). Existe-t-il un lien entre les femmes pas du tout satisfaites pour la prise en charge de leur douleur et celles qui utilisent les alternatives thérapeutiques ? ou inversement ?

A l'aide du logiciel *spss*, on réalise **un test Khi2** afin de rechercher une association (via l'odd ratio) entre l'évaluation de la prise en charge hormonale (*question 9*) et l'usage des alternatives thérapeutiques (*question 12*). Concernant la question 9 et afin de limiter le risque de biais et de tirer de mauvaises conclusions, les résultats ont été définis par 0 les patientes satisfaites par la prise en charge (« *oui, globalement* », « *oui, partiellement* ») et par 1 les patientes insatisfaites (« *Non, pas du tout* »). Ainsi, existe-t-il une association entre le fait de ne pas être satisfaite du traitement hormonal (*question 9*) et l'utilisation d'un traitement alternatif complémentaire (*question 12*) ? Il en résulte **qu'il n'existe pas de lien significatif** (p = 0,166) **mais une tendance** (*OR 2,15 ; IC à 95% (0,71-6,5*)). En effet, il y a environ **1,1 fois plus de chance qu'une patiente se tourne vers des alternatives thérapeutiques complémentaires si elle n'est pas satisfaite de son traitement hormonal.**

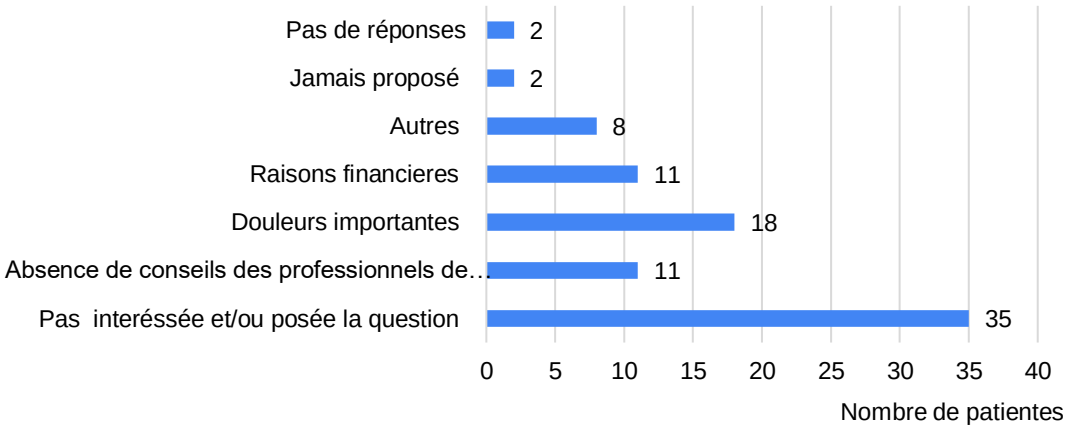
De plus, la même démarche est réalisée afin de rechercher une association (via l'odd ratio) entre l'évaluation de la prise en charge antalgique (*question 11*) et l'usage des alternatives thérapeutiques (*question 12*). Comme la question 9 et pour limiter les risques de biais, on définit pour la question 11 par 0 les patientes satisfaites par la prise en charge (« *oui, globalement* », « *oui, partiellement* ») et par 1 les patientes insatisfaites (« *Non, pas du tout* »). Ainsi, existe-t-il une association entre le fait de ne pas être satisfaite du traitement antalgique (*question 11*) et l'utilisation d'un traitement alternatif complémentaire (*question 12*) ? Il en résulte **qu'il n'existe pas de lien significatif** (p = 0,472) **ni de tendance** (*OR 0,74 ; IC à 95% (0,32 – 1,68*)).

De ce fait, on peut conclure que **le recours aux traitements alternatifs complémentaires se fait de manière indépendante de la satisfaction du traitement conventionnel.** La démarche repose donc sur un apport complémentaire car même des patientes satisfaites de la prise en charge conventionnelle se tourneront vers ces alternatives.

III.C.4. L'absence d'utilisation d'alternatives thérapeutiques complémentaires

Tout d'abord, les femmes ont exprimé les raisons pour lesquelles elle ne s'étaient pas tournées vers des alternatives thérapeutiques *(cf question 13).* Parmi les 69 patientes n'ayant pas utilisé d'alternatives thérapeutiques complémentaires (*cf question 12*), 67 personnes ont

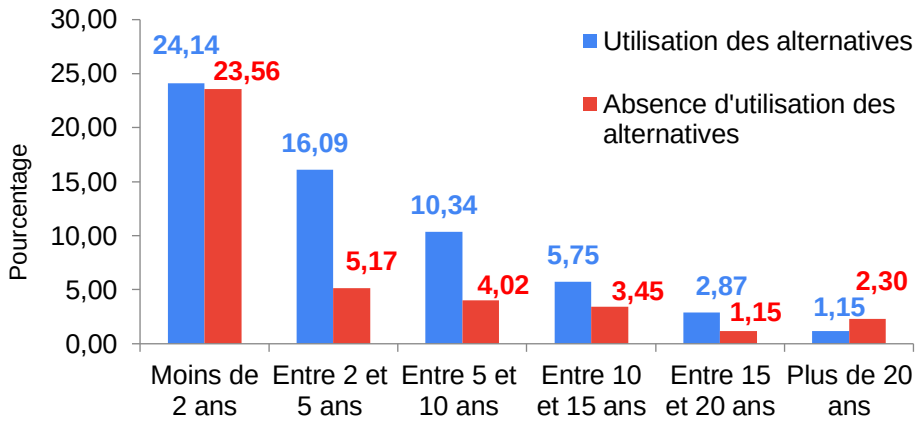
donné une justification, 2 patientes (2,90%) ont donc été reclassées dans la catégorie « *Pas de réponses* ». Ainsi, on constate que **la moitié des patientes** (50,72% soit 35 patientes) **ne se sont jamais posées la question**, **¼ des patientes** (26,09% soit 18 patientes) estiment que **leurs douleurs liées à l'endométriose sont trop importantes** pour que ces alternatives les soulagent, 15,94% (soit 11 patientes) se sont tournées vers des professionnels qui n'ont pas su les conseiller ou pour des raisons financières (coût important des traitements non pris en charge par la sécurité sociale) (*Graphe 22*). De plus, 8 patientes ont également mentionnés d'autres raisons : 2 patientes notent le manque d'informations, des doutes sur l'efficacité de ces alternatives. Par ailleurs, deux patientes mentionnent qu'elle n'ont encore pas pris d'alternatives thérapeutiques mais qu'elles sont dans l'attente d'un RDV avec un naturopathe. Pour finir, 2 patientes estiment que leur traitement hormonal de fond soulage suffisamment leur douleur justifiant l'absence d'usage des alternatives thérapeutiques complémentaires.



Graphe 22 : Raisons justifiant l'absence d'utilisation d'alternatives thérapeutiques

De plus, étant donné que la moitié des patientes ne se sont jamais posés la question sur l'utilisation des alternatives, on peut se demander si cela concerne les patientes récemment diagnostiquée pour l'endométriose. Ainsi, la diagramme ci-dessous représente le temps de diagnostic de l'endométriose (*cf question 3*) associé à l'utilisation d'alternatives (*cf question 12*). On constate que, pour les femmes diagnostiquées dans les 2 ans, autant de patientes ont utilisé des alternatives (24,14%) que celles n'en ayant pas utilisés (23,56%). On en déduit que **l'usage des alternatives est une préoccupation des patientes avant même que les traitements conventionnels (thérapeutiques et/ou chirurgicaux) soient mis en place**. D'autre part, lorsque le diagnostic est posé **depuis plus de 2 ans, il y a 2 fois plus de patientes qui se tournent vers les alternatives thérapeutiques que pas du tout**. En effet, lorsque le diagnostic est posé entre 2 et 5 ans, 16,09% utilisent des alternatives contre 5,17%

sans alternatives (facteur 3) (*Graphe 23*). Cela montre ainsi que l'usage des alternatives a toute sa place en complément de l'usage des alternatives thérapeutiques conventionnels.



Graphe 23 : Utilisation d'alternatives thérapeutiques et temps de prise en charge de l'endométriose

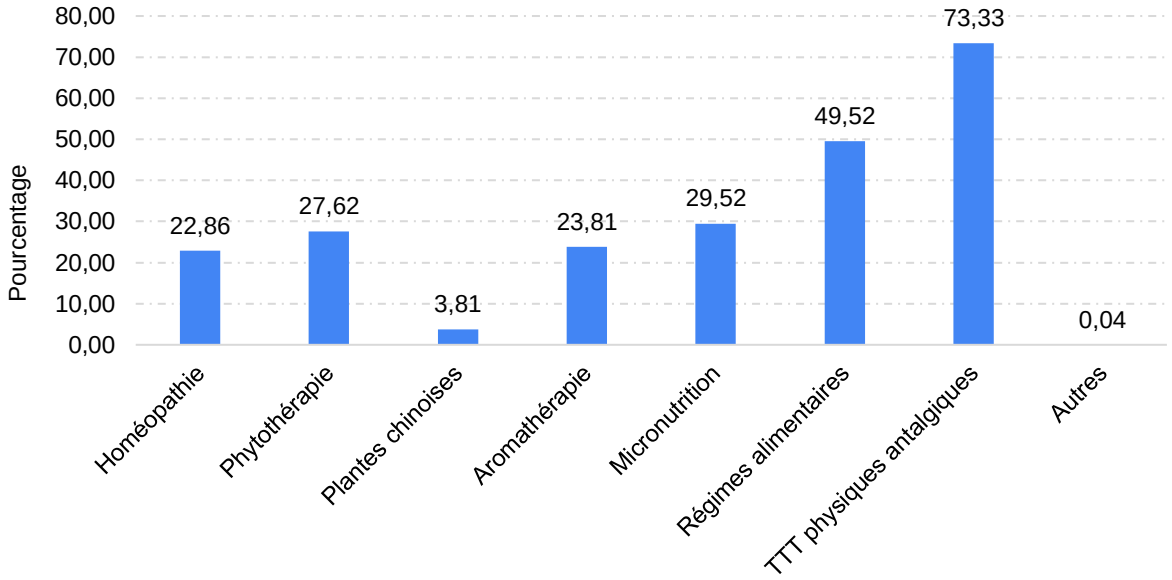
III.C.5. Description de l'utilisation des alternatives thérapeutiques complémentaires

III.C.5.a. L'usage des alternatives thérapeutiques complémentaires dans l'endométriose

Tout d'abord, il a été demandé aux patientes les alternatives thérapeutiques complémentaires qui ont été déjà utilisées ou qui sont utilisées actuellement (*cf question 14*). Parmi les 105 patientes utilisant des alternatives thérapeutiques, **presque les ¾** (73,33% soit 77 patientes) ont eu recours à des **traitements physiques antalgiques**. Cette proportion peut s'expliquer car les techniques physiques antalgiques regroupent de nombreuses pratiques (kinésithérapie, acupuncture, pratique de sport, TENS…). De plus, **environ la moitié de l'échantillon** (49,52% soit 52 patientes) a eu recours **à la mise en place d'un régime alimentaire spécifique** et environ **¼ ont utilisé les autres alternatives** telles que la micronutrition (29,52% soit 31 patientes), la phytothérapie (27,62% soit 29 patientes), l'aromathérapie (23,81% soit 25 patientes) et enfin l'homéopathie (22,86% soit 24 patientes) (Graphe 24).

D'autre part, on constate que uniquement **4 patientes (3,81%) ont eu recours aux plantes chinoises**. Cette pratique, issue de la médecine traditionnelle chinoise, est peu pratiquée en France contrairement aux pays asiatiques. Comme évoqué par la HAS, l'utilisation de cette alternative nécessite d'être accompagné par un professionnel spécialisé dans ce domaine.

Enfin, **4 patientes** (3,81%) ont également évoqué d'autres pratiques où deux patientes évoquent les **soins énergétiques** (avec une énergéticienne ou une pratique de Reiki), une patiente évoque l'usage de **fleurs de Bach** et une autre patiente évoque l'utilisation de **cataplasme d'argile verte** appliqué sur le bas du ventre lors des symptômes douloureux.



Graphe 24 : Utilisation des alternatives thérapeutiques complémentaires

D'autre part, pour chaque alternative, il a été demandé aux patientes de préciser les types de produits, plantes ou techniques utilisées afin d'évaluer plus précisément les pratiques (*cf question 15*).

Concernant l'usage de l'homéopathie, parmi les 9 réponses récoltées, quelques souches ressortent avec l'utilisation **d'Arnica Montana** (2 patientes), de **Sabina** (2 patientes), de folliculinum (1 patiente) et Colocynthis (1 patiente). Une patiente évoque un protocole avec une dose toutes les semaines en fonction du cycle menstruel (mais ne se souvient pas du nom des souches). Une patiente a eu recours à l'homéopathie pour contrôler **son stress ou ses nausées**. Traditionnellement utilisé dans les contusions, les courbatures ou la crainte d'avoir une majoration des douleurs à la moindre secousse, l'arnica peut éventuellement être justifiée dans l'endométriose sur la peur liée aux douleurs. Comme évoqué dans *la partie II-B*, Sabina est traditionnellement utilisée dans les dysménorrhées ou les règles abondantes, caractéristiques retrouvées dans l'endométriose.

De plus, parmi les 21 réponses obtenues, l'usage de la phytothérapie repose essentiellement sous forme de **complexes de plantes utilisées en infusion** (6 patientes). Les infusions sont un bon mode de préparation, néanmoins l'usage d'extrait de plantes standardisées (EPS) ou de gélules sont plus concentrées et donc plus pertinentes Parmi les

plantes les plus mentionnées, il ressort **l'Achillée Millefeuille** (4 réponses) suivie par le **gingembre** (3 réponses) ou encore 2 réponses pour **le thé vert, le gattilier, l'huile d'onagre**. La consommation de ces plantes est cohérente car justifiée dans le cadre des dysménorrhées et pour certaines dans l'endométriose (*cf partie II-B*) par leurs propriétés anti-inflammatoires, antispasmodiques, anti-oestrogéniques ou anti-oxydantes.

D'autre part, concernant l'aromathérapie, parmi les 18 réponses décrites, 3 patientes mentionnent une utilisation **en massage en bas du ventre** ainsi que l'usage de complexes d'huiles essentielles favorisant de ce fait l'action synergique et potentialisant les effets attendus. Plusieurs huiles essentielles, justifiées dans l'usage des dysménorrhées (*cf partie II-B*), sont évoquées dont l'huile essentielle **de basilic** (4 patientes), de **lavande** (4 patientes), de s**auge sclarée** (3 patientes), de **camomille** (3 patientes) ou encore d'**estragon** (2 patientes). Ces huiles essentielles sont reconnues dans l'usage des dysménorrhées par leurs activités anti-inflammatoires, antispasmodiques et également relaxantes.

Par ailleurs, concernant la nutrition, 47 personnes ont précisé leur régime alimentaire spécifique. Comme évoqué dans la *partie II-B*, 9 patientes mentionnent la mise en place d'un **régime anti-inflammatoire** en limitant l'apport d'aliments inflammatoires. Ainsi, des patientes mentionnent le recours à un régime **sans gluten** (26 patientes), à un régime **sans lactose** (20 patientes), à un régime **sans viande rouge** (11 patientes), à un régime **sans sucre** (9 patientes), à un régime **riche en fruits et légumes** (8 patientes) ou encore sans matières grasses, sans produits transformés ou sans alcool pour 3 patientes. En limitant ainsi un terrain inflammatoire, la douleur et l'évolution des lésions sont ainsi contrôlées permettant une meilleur gestion de l'endométriose.

Concernant la micronutrition, parmi les 21 personnes ayant répondu à cette question, **7 patientes mentionnent l'usage de probiotiques** dont 2 patientes précisent le recours au produit *Lactibiane*® du laboratoire Pileje. D'autre part, 6 patientes réalisent **des cures régulières de magnésium** tandis que 3 patientes mentionnent la supplémentation en **vitamines D**, **en acérola** (vitamine C naturelle), en **vitamines du groupe B** (dont la vitamine B6 et B9), en **oméga 3** (huiles de poisson) ou en **spiruline**. De plus, des compléments alimentaires ont également été mentionnés tels que *NutriEndo*® ou *EndoMénat®.* L'usage de ces micronutriments évoqués sont cohérents dans la prise en charge de l'endométriose afin de limiter les troubles digestifs (probiotiques), l'inflammation (oméga 3), la fatigue (Magnésium, spiruline, acérola), l'anxiété (vitamines du groupe B) ou encore le risque d'ostéoporose (vitamine D) lié aux traitements hormonaux.

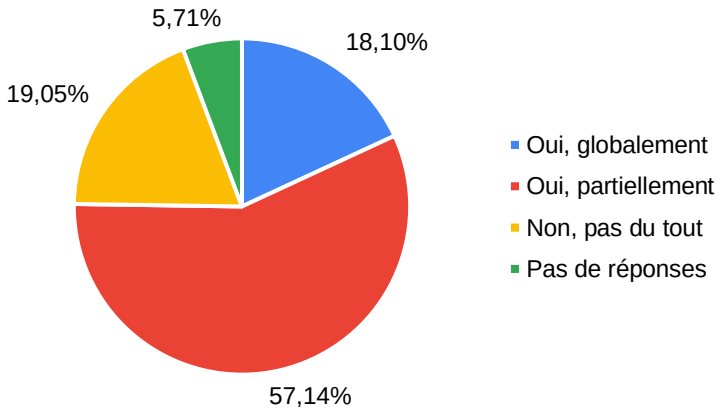
Pour finir, concernant les alternatives thérapeutiques physiques, parmi les 66 réponses récoltées, 40 patientes ont eu recours à **l'ostéopathie**, 20 patientes à l'**acupuncture**, 10

patientes à la **kinésithérapie** ou encore 5 patientes à un magnétiseur. On constate que les femmes atteintes d'endométriose se tournent vers la pratique d'activité physique douce avec **le yoga** (13 patientes), **la méditation** (6 patientes), la **sophrologie** (5 patientes), ou le Pilate (5 patientes). D'autre part, afin de contrôler les douleurs, 11 patientes ont eu recours à la **neurostimulation transcutanée** dont une personne mentionne l'utilisation du dispositif *My Livia* (*cf partie II-B*). Globalement, on constate que ces pratiques sont utilisées dans l'endométriose et mentionnées par la HAS (*cf partie II-B*). Pour finir, 6 patientes mentionnent le recours de la **fasciathérapie.** Cette pratique repose sur la connexion entre le corps et le psychisme et permet ainsi de limiter l'anxiété, les douleurs et l'inflammation grâce à des manipulations effectuées par le praticien. Ces propriétés peuvent être intéressantes pour une meilleure gestion de la douleur dans le cadre de l'endométriose, des études complémentaires de cette pratique spécifiquement sur l'endométriose pourraient être pertinentes.

III.C.5.b. Evaluation de l'efficacité des alternatives thérapeutiques complémentaires sur la douleur

Une évaluation de l'efficacité des alternatives thérapeutiques complémentaires sur les douleurs a été demandée (*cf question 16*). Ainsi, parmi les 105 patientes utilisant des alternatives thérapeutiques complémentaires, 99 patientes ont donné leur avis. Ainsi, 6 patientes (soit 5,71%) ont été reclassées dans la catégorie « *Pas de réponses* ».

Il en résulte que **plus de la moitié des patientes** (57,14% soit 60 patientes) sont partiellement satisfaites des alternatives thérapeutiques sur la gestion des douleurs liées à l'endométriose. Il y a **autant de patientes globalement satisfaites** (18,10% soit 19 patientes) que de patientes **pas du tout satisfaite** (19,05% soit 20 patientes) (*Graphe 25*)

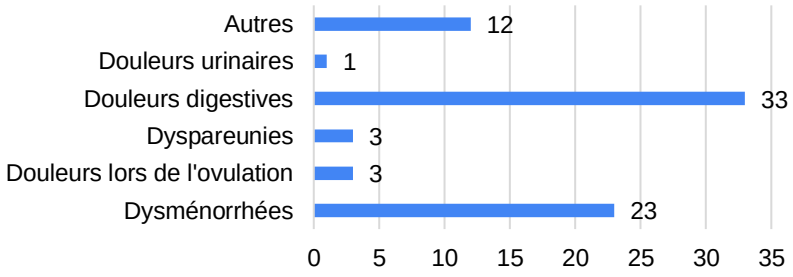


Graphe 25 : Evaluation de la satisfaction des alternatives thérapeutiques complémentaires sur les douleurs

Néanmoins, les résultats de cette question permettent d'obtenir **une analyse globale** de l'efficacité des alternatives thérapeutiques sur les douleurs liées à l'endométriose. Il aurait été pertinent **d'évaluer les effets de chaque alternative** afin de faire ressortir celles qui semblent les plus efficaces et ainsi orienter les recherches et le conseil des patientes sur ces pratiques.

D'autre part, une évaluation de **l'impact des alternatives thérapeutiques complémentaires sur la qualité de vie aurait été également intéressante**. En effet, une amélioration de la qualité de vie favorise le bien-être de la patiente, limite l'anxiété liée aux douleurs, limite la sensation de fatigue qui peut être un facteur aggravant sur le niveau de sensibilité de la douleur.

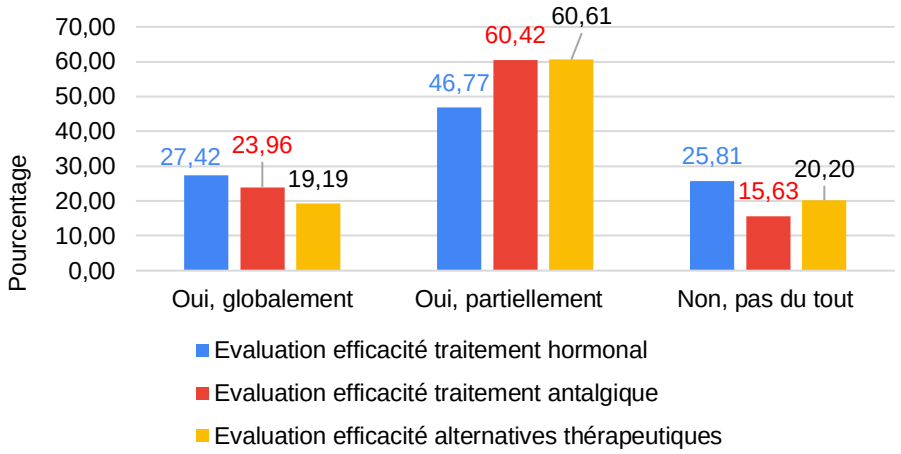
De plus, parmi les 79 patientes ayant jugé les alternatives thérapeutiques complémentaires comme globalement ou partiellement satisfaisantes, 56 patientes ont précisé sur quels types de douleurs ces pratiques semblaient efficaces (*cf question 16 bis*). Il en résulte que 33 patientes (soit 58,92%) décrivent **une amélioration des douleurs digestives**, 23 patientes (soit 41,07%) une amélioration **des dysménorrhées**, 3 patientes (soit 5,36%) une amélioration des dyspareunies ou des douleurs lors de l'ovulation. 12 patientes ont décrit une amélioration sur d'autres symptômes tels que les douleurs lombo-sacrées (4 patientes), les douleurs quotidiennes ou musculaires (3 patientes), sur la fatigue et les migraines (2 patientes). Une personne mentionne une amélioration de ses douleurs neuropathiques (*Graphe 26*).



Graphe 26 : Description de l'efficacité des alternatives complémentaires sur les douleurs

Pour finir, parmi les patientes utilisant des alternatives thérapeutiques, on a comparé les fréquences de satisfaction sur la gestion de la douleur des différentes stratégies thérapeutiques : traitement de fond hormonal (cf *question 9*), traitement antalgique (cf *question 11*) et les alternatives thérapeutiques complémentaires (cf *question 16*). Il en résulte que les évaluations des **effets du traitement antalgique et des alternatives thérapeutiques suivent la même tendance** avec une majorité de patientes (environ 60%) partiellement

satisfaites de ces alternatives. Concernant le traitement hormonal, les patientes sont plus insatisfaites (25,81%) sur la gestion de leur douleur que pour les autres stratégies thérapeutiques. De ce fait, on constate **qu'aucune stratégie thérapeutique ne ressort en terme de satisfaction** (*Graphe 27*).



Graphe 27 : Comparaison de l'évaluation des différentes thérapeutiques sur les douleurs

Pour finir, afin de rendre plus précis l'effet des stratégies de prise en charge des douleurs, il aurait été plus intéressant de proposer une évaluation sur une échelle de 1 à 10. En effet, la catégorie intermédiaire « *oui, partiellement* » peut être cochée par défaut si la patiente n'arrive pas à définir si elle est réellement satisfaite ou non de la stratégie thérapeutique évaluée. Une **évaluation quantitative aurait été ainsi plus précise et pertinente**.

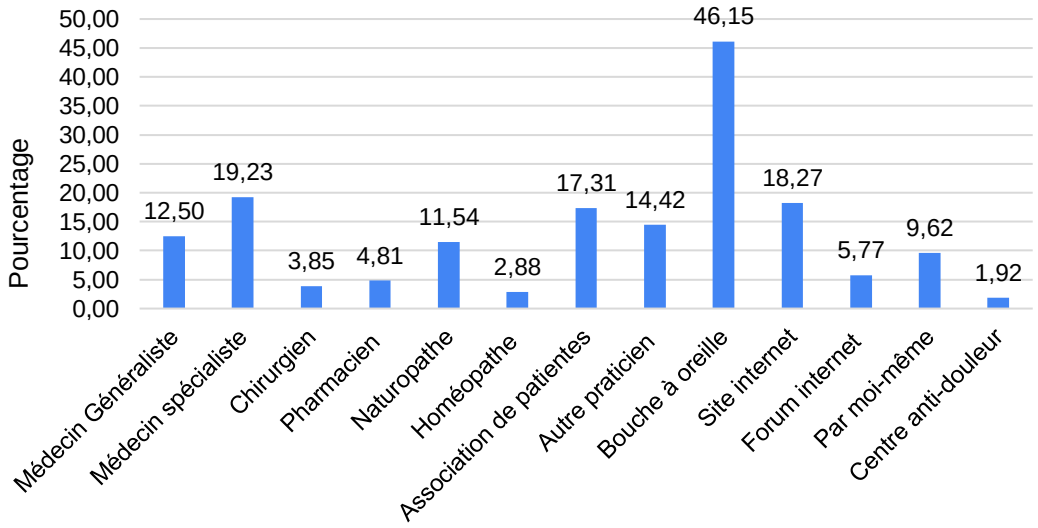
III.C.5.c. Les sources d'informations sur l'usage des alternatives thérapeutiques

Concernant les sources d'information sur l'usage des alternatives thérapeutiques complémentaires (*cf question 17*), la catégorie « *Autres* » du questionnaire a été intégrée dans l'histogramme par les catégories « *par moi-même* » ou « *le centre anti-douleur* ».

Parmi les 105 patientes utilisant des alternatives thérapeutiques complémentaires, 104 personnes ont précisé leurs sources d'informations. Il semble que pour **46,15% (48 patientes) leur source d'information soit « le bouche à oreille »** potentiellement lié au partage d'expériences entre patientes. Pour environ 20% des réponses, les patientes se tournent vers des médecins spécialistes type gynécologue-obstétricien (19,23%), des sites internet (18,27%) ou des associations de patientes (17,31%) suivi par les « autres praticiens » (14,42%), médecins généralistes (12,50%) ou encore les naturopathes (11,54%) (*Graphe 28*)

Concernant les « autres praticiens », il a été mentionné des médecins spécialistes (**gastro-entérologue, allergologue), des acupuncteurs, ostéopathes et magnétiseurs**. Il semblerait également que **10 patientes (9,62%) recherchent par elles-mêmes les informations**. Ainsi, l'implication des patientes dans leur prise en charge fait partie de la démarche thérapeutique et est un facteur favorable dans la gestion des douleurs liées à l'endométriose.

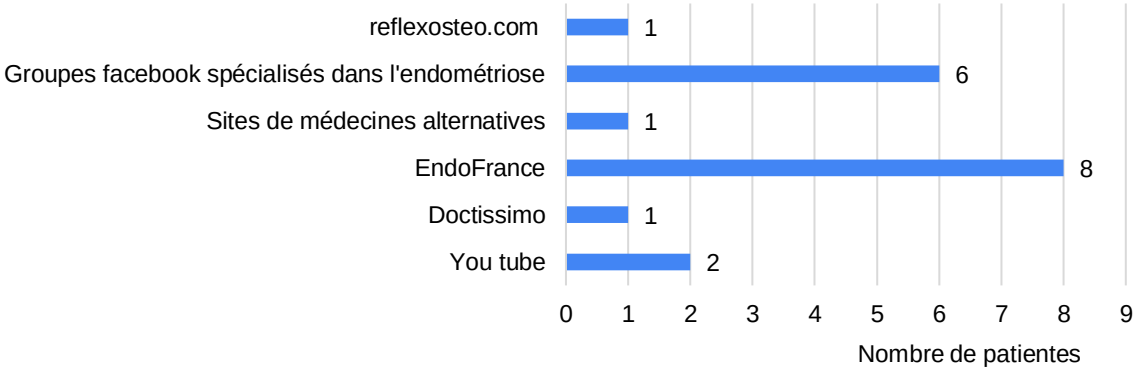
D'autre part**, le pharmacien est cité uniquement par 4,81% des patientes** (5 personnes) comme sources d'information. Le pharmacien, par ses connaissances en phytothérapie, aromathérapie et micronutrition, devrait être plus sollicité par les patientes. Le pharmacien n'est peut-être pas suffisamment informé sur cette pathologie pour pouvoir conseiller et accompagner au mieux les patientes. Le fait que l'endométriose soit une pathologie émergente dont on entend de plus en plus parler permet de rappeler l'importance de cette pathologie afin de l'aborder dans la formation initiale et continue des pharmaciens d'officine.



Graphe 28 : Sources d'information sur l'usage des alternatives thérapeutiques complémentaires

De plus, il a été demandé aux patientes de préciser <u>leurs sources d'informations concernant les sites internet ou les forums internet</u> (*cf question 17 bis*). Parmi les 19 personnes ayant répondu (*graphe 29*), il ressort que 8 patientes ont consulté **le site EndoFrance** et 6 personnes de **groupes Facebook** spécialisés dans l'endométriose (EndoGirls et Nutri-endogirls). On constate que les associations de patientes ainsi que les groupes Facebook associés jouent un rôle essentiel dans l'information des alternatives thérapeutiques complémentaires auprès des patientes. Le partage d'expériences de patientes envers d'autres patientes semble ainsi important dans la prise en charge des patientes endométriosiques.

D'autre part, deux personnes ont eu recours à **YouTube**, une personne **Doctissimo, des sites de médecines alternatives** ou encore le site internet **reflexosteo.com**. Il conviendra aux professionnels de santé de première ligne d'interpeller les patientes **sur l'origine de leurs informations et d'effectuer au maximum les recherches sur des sites plus fiables** que Doctissimo ou Youtube.

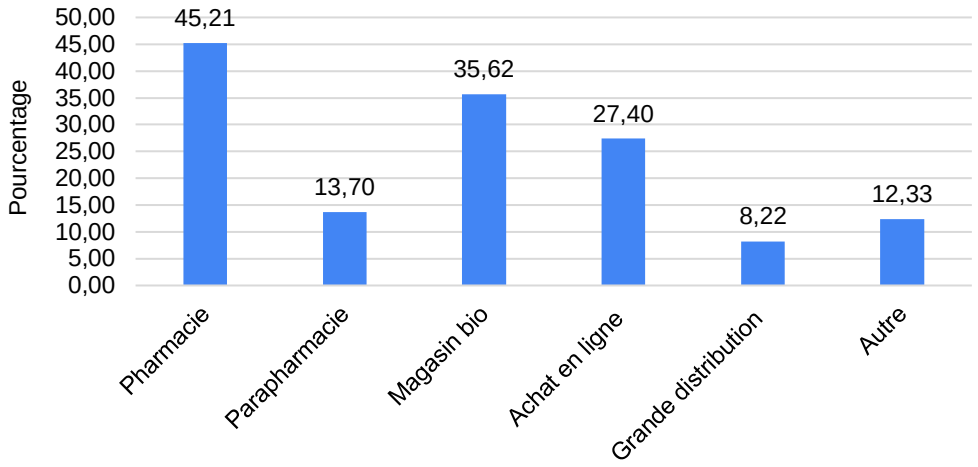


Graphe 29 : Sources d'information issues d'internet

III.C.5.d. Le lieu d'approvisionnement des produits pouvant être utilisés

Concernant les lieux d'approvisionnement des différentes alternatives thérapeutiques (*cf question 18*), parmi les 73 réponses, il semble que **presque la moitié** (soit 45,21%) achètent leurs produits **en pharmacie** et 13,70% en parapharmacie. Ce résultat est étonnant car uniquement 4,81% des patientes se tournent vers les pharmaciens pour s'informer sur l'usage des alternatives thérapeutiques complémentaires. En se tournant vers les pharmacies, le patient a conscience de la **qualité des produits** qui y sont distribués contrairement aux sites internets où il peut parfois être difficile de connaître de manière précise l'origine des produits. Ainsi, **moins d'un tiers des patientes** (27,40%) se tourne vers les achats en ligne sur internet. De ce fait, l'information du pharmacien d'officine au cours de sa formation initiale et/ou continue est essentielle afin que celui-ci puisse accompagner au mieux les patientes atteintes d'endométriose qui se tournent vers lui.

De plus, concernant l'achat des produits, les patientes s'approvisionnent également dans les **magasins bio** (35,62%) ou encore **les magasins issus de la grande distribution** (8,22%). Concernant la catégorie « *Autre* », parmi les 9 patientes, 3 personnes mentionnent les herboristeries, une personne le centre anti-douleur pour l'approvisionnement de son TENS, l'achat de livres sur la méditation, l'achat de produits au marché ou encore des achats par correspondance via des laboratoires.



Graphe 30 : Lieux d'approvisionnement des alternatives thérapeutiques

III.D. Conclusion et limites de l'enquête

III.D.1. Conclusions générales de l'enquête

Concernant l'échantillon de l'enquête, **le nombre de réponses récoltées** et exploitées (174 réponses) permet d'avoir un échantillon représentatif et de pouvoir tirer des conclusions pertinentes à partir des résultats exposés. Ce nombre important de participation en seulement 3 mois montre que les patientes sont impliquées dans la prise en charge de leur endométriose et intéressées par l'usage d'alternatives thérapeutiques complémentaires.

Ainsi, l'âge majoritaire des participantes se situe entre **20 et 40 ans**, correspondant à l'âge moyen de diagnostic de l'endométriose (*cf question 1*). Les patientes **résident essentiellement en Ille-Et-Vilaine** (35), ce résultat se justifiant par les lieux de distribution des questionnaires situés majoritairement au niveau du bassin rennais (*cf question 2*).

De plus, le diagnostic de l'endométriose a été déterminé pour presque la moitié de l'échantillon **dans les 2 ans** (*cf question 3*). Une majorité des réponses a été obtenue au niveau de structures hospitalières (CHU de Rennes et La clinique La Sagesse) pouvant ainsi justifier le diagnostic récent lié à l'échantillon. **La manifestation de la maladie** dans l'échantillon est r**eprésentative de l'endométriose par la description des symptômes spécifiques** (*cf question 5*) et **des caractéristiques de la douleur** : majoritairement permanentes ou lors des menstruations avec une intensité pour les ¾ des participantes intense voir insupportable (*cf question 6 et 7*)

De plus, l'un des objectifs de cet enquête est de réaliser un état des lieux sur les prises en charge conventionnelles de l'endométriose et d'évaluer la satisfaction des patientes sur la contrôle de leurs douleurs.

Concernant la prise en charge chirurgicale, plus d'un tiers des patientes ont eu recours à la chirurgie *(cf question 4).* Il semblerait que cette technique ait **un impact positif sur la gestion des douleurs** liées à l'endométriose. Les patientes ayant eu une intervention chirurgicale sont moins nombreuses à décrire des douleurs intenses voir insupportables comparées aux patientes n'ayant pas eu recours à cette prise en charge

Concernant la prise en charge hormonale définie comme traitement de fond de l'endométriose, on constate **qu'un peu moins de la moitié de l'échantillon n'en prend pas** malgré une description des douleurs comme intense voir insupportable sans traitement. Le fait que presque la moitié des patientes ont un diagnostic récent (moins de 2 ans) justifie cette tendance. Les patientes sous traitement hormonal semblent pour **les ¾ partiellement voir globalement satisfaites**. Il est constaté que le traitement hormonal est efficace sur **les dysménorrhées** (par l'aménorrhée induite), sur **les douleurs digestives** ou encore les **dyspareunies**. Les patientes décrivent des douleurs moins fréquentes et moins intenses mais malheureusement toujours présentes.

Ainsi, en complément du traitement de fond, un traitement antalgique peut être mis en place afin de contrôler les pics douloureux. On constate que **les antalgiques de palier I sont essentiellement utilisés** avec en majorité les anti-inflammatoires non stéroïdiens (reconnus efficaces sur les dysménorrhées) suivis par le paracétamol puis par des antalgiques de palier II avec le tramadol ou la codéine (*cf question 10*) De ce fait, les patientes semblent pour **les ¾ globalement voire partiellement satisfaites des traitements antalgiques**. Ceux-ci semblent efficaces essentiellement **sur les dysménorrhées suivies par les douleurs liées à l'ovulation ou les douleurs digestives.** Une efficacité est particulièrement marquée sur les pics douloureux, en cohérence avec les recommandations émises par la HAS *(cf question 11).*

Pour finir, le deuxième objectif de l'enquête reposait sur la prise en charge de l'endométriose par des alternatives thérapeutiques complémentaires. Il en résulte que la majorité des patientes (60%) ont déjà eu recours à des alternatives thérapeutiques complémentaires (*cf question 12*) bien qu'une majorité des patientes ayant eu un diagnostic récent d'endométriose (*cf question 3*).

Parmi les patientes n'ayant pas utilisé d'alternatives thérapeutiques complémentaires, il semblerait que de nombreuses personnes ne se soient **pas posées la question**, estiment que **leurs douleurs sont trop importantes** pour qu'elles soient limitées par ces alternatives

ou que **le coût financier est trop élevé**. La position de la HAS n'étant pas favorable à toutes ces alternatives et le manque d'études scientifiques spécifiques dans l'endométriose induisent un **manque d'informations** des patientes par les professionnels de santé ou encore par les associations de patientes (*cf question 13*).

Parmi les patientes utilisant des alternatives thérapeutiques, il en résulte que les ¾ des patientes utilisent des **traitements physiques antalgiques** (acupuncture, ostéopathie, TENS, méditation…) suivis pour la moitié par des **régimes alimentaires spécifiques** ou encore pour ¼ par de l'homéopathie, de la phytothérapie, de l'aromathérapie ou encore de la micronutrition (*cf question 14*). Les descriptions de l'usage de chaque alternative (*cf question 15*) semblent être en cohérence avec les études décrites *en partie II-B*.

Concernant la satisfaction (*cf question 16*), les patientes sont **majoritairement globalement ou partiellement satisfaites** par les alternatives thérapeutiques complémentaires. Il semblerait qu'elles soulagent les **douleurs digestives**, les **dysménorrhées**, les **douleurs quotidiennes** voir lombo-sacrées et la fatigue.

Les sources d'informations sur l'usage des alternatives thérapeutiques (*cf question 17*) reposent essentiellement sur **le bouche – à – oreille** suivie par **les associations de patientes** communiquant via les réseaux sociaux ou leur site internet et enfin les médecins spécialistes (osbtétricien, gynécologue ….). En tant que professionnels de santé, il faudra rappeler aux patientes la fiabilité de la source d'information notamment pour les sites internet ou le bouche-à-oreille. Paradoxalement, **les sources d'approvisionnement** des produits (*cf question 18*) sont **majoritairement en pharmacie** malgré une faible sollicitation des pharmaciens sur les conseils liés à l'usage des alternatives thérapeutiques dans l'endométriose. Ainsi, les patientes ont conscience de **la qualité liée au réseau de distribution pharmaceutique** contrairement aux achats en ligne sur internet où la source d'approvisionnement devra être vérifiée plus spécifiquement. Afin d'accompagner au mieux les patientes, les pharmaciens d'officine devraient d'avantage s'intéresser à l'endométriose et **l'inclure dans leur formation initiale et continue**. Dans ce but, à partir des pratiques et attentes des patientes (*Partie III*) et des données scientifiques (*Partie II-B*), une fiche de synthèse sur les différentes alternatives pouvant être conseillées à l'officine a été réalisée afin d'aider le pharmacien d'officine dans son accompagnement auprès des patientes (cf annexe 7). Pour rappel, l'annexe 5 (*cf partie II-B*) récapitulant les diverses spécialités commercialisées à l'officine peut être également un outils intéressant au comptoir.

Pour conclure, en complément du traitement conventionnel, les alternatives thérapeutiques, utilisées afin d'améliorer la qualité de vie et limiter les douleurs, constituent **un**

intérêt pour les patientes. L'implication de celles-ci dans leur prise en charge est essentielle pour une bonne gestion des douleurs et une bonne connaissance de l'endométriose. Le **manque d'informations des professionnels** de santé dont les pharmaciens d'officine constitue un frein pour l''usage de ces alternatives. **Des études scientifiques complémentaires** sur les alternatives thérapeutiques réalisées de manière spécifique dans l'endométriose seraient pertinentes afin d'appuyer ces pratiques. Une association systématique de ces alternatives avec le traitement conventionnel **favoriserait une prise en charge globale** de la patiente et de sa pathologie.

III.D.2. Limites de l'enquête

Malgré une description globale de l'enquête sur l'état des lieux de prise en charge de l'endométriose par les thérapeutiques conventionnelles ou par les alternatives thérapeutiques, des limites liées à l'étude sont à noter.

Tout d'abord, l'enquête a été réalisée sur toute la Bretagne. Néanmoins, au vu des réponses récoltées, la majorité des patientes résident en Ille-Et-Vilaine. Afin d'avoir une meilleure représentativité un dépôt sous format « papier » dans les divers centres hospitaliers (Lorient, Quimper, Brest, Morlaix, Saint Brieuc…) aurait été pertinent afin **d'homogénéiser les lieux de résidences des participantes sur les 4 départements bretons.**

D'autre part, l'évaluation des patientes sur l'action antalgique des différentes stratégies thérapeutiques repose sur une **évaluation rétrospective**. Ainsi, par oubli de l'intensité de la douleur, il existe un risque de surestimation ou de sous-estimation de l'efficacité. De plus, l'évaluation de la douleur repose sur **une proposition trinaire** : Pas du tout, partiellement ou globalement satisfait. En cas de difficulté de jugement d'efficacité, il peut être facile de sélectionner la proposition intermédiaire. La prise en charge complexe des douleurs liées à l'endométriose induit souvent **une réduction de l'intensité et des fréquences** des douleurs mais malheureusement **toujours présentes** induisant une satisfaction partielle des patientes.

De plus, la satisfaction des patientes repose sur une **évaluation subjective**. Ainsi, le ressenti d'une même intensité de douleurs sera différente d'une personne à l'autre en fonction de sa perception, de sa résistance à la douleur ou de son vécu. Afin de limiter ce biais, une évaluation quantitative (sur une échelle de 1 à 10 par exemple) aurait été pertinente. L'intervention d'une tierce personne afin d'évaluer la douleur aurait également rendu l'évaluation plus objective.

Pour finir, concernant l'usage des alternatives thérapeutiques, **une pratique globale** a été évaluée. En effet, il n'est pas possible de savoir si ces alternatives ont été utilisées seules, associées entre elles ou associées aux stratégies thérapeutiques conventionnelles. Il est donc **difficile de comparer les différentes techniques entre elles** afin d'identifier la plus efficace. Pour aller plus loin et évaluer de plus près la pertinence de chaque alternative, une évaluation spécifique pour chacune aurait été adéquate.

D'autre part, dans les études liées à l'usage des alternatives thérapeutiques dans l'endométriose, **une évaluation de l'impact de celles-ci sur les douleurs liées à l'endométriose et sur la qualité de vie** est souvent réalisée. Dans cette enquête, il manque cet aspect afin d'obtenir une vision plus globale des alternatives sur l'endométriose.

Conclusion

Touchant environ 1 femme sur dix, l'endométriose est une pathologie émergente dont on entend de plus en plus parler dans les médias et au sein des professions médicales. Par son tableau clinique complexe, elle peut se manifester de manière **asymptomatique** ou se manifester par des **troubles de la fertilité** associées ou non à des **douleurs intenses caractéristiques** (dysménorrhées, dyspareunies, douleurs digestives ou urinaires …) ayant un impact négatif sur la qualité de vie.

Les mécanismes physiopathologiques justifiant l'implantation des foyers endométriaux en dehors de l'endomètre ne sont **pas totalement élucidés**. Les théories principales retenues sont la théorie de la **régurgitation menstruelle** ou la théorie de la **métaplasie müllerienne**. Au niveau moléculaire, une influence hormonale **riche en œstrogène**, un environnement **inflammatoire et pro-oxydant**, la mise en place de la **néoangiogenèse** ou encore un **déficit de l'apoptose** sont des mécanismes associés expliquant la pathogenèse de l'endométriose.

Par son tableau clinique complexe, la HAS a émis des recommandations sur l'endométriose en décembre 2017 afin d'harmoniser sa prise en charge et limiter les délais de diagnostic des patientes. La prise en charge conventionnelle repose sur un **traitement de fond hormonal** associé à **un traitement antalgique** pour contrôler les pics douloureux. **Une prise en charge chirurgicale** peut être envisagée afin de limiter la croissance et l'expansion des lésions endométriosiques.

Par un manque de contrôle optimal des douleurs liées à l'endométriose, les patientes peuvent avoir recours à des alternatives thérapeutiques complémentaires. De ce fait, une enquête a été réalisée en Bretagne en 2019-2020 afin de réaliser un état des lieux de la prise en charge conventionnelle et de la place des alternatives thérapeutiques complémentaires. Ainsi, la majorité des femmes sont **globalement et partiellement satisfaites des traitements hormonaux et antalgiques.** En complément, **60% des participantes utilisent des alternatives** avec majoritairement des alternatives physiques (Acupuncture, ostéopathie, TENS, méditation…) suivie par l'adoption d'un régime alimentaire (régime anti-inflammatoire, sans gluten …) ou encore l'usage de phytothérapie, d'aromathérapie ou de micronutrition.

Pour finir, étant le **lieu d'approvisionnement majoritaire** pour les alternatives thérapeutiques et professionnels de santé en première ligne, les pharmaciens d'officine auront une attention particulière sur les patientes **surconsommant des antalgiques** ou se plaignant de dysménorrhées intenses afin de **les orienter vers des médecins spécialistes** de l'endométriose. Aussi, afin de répondre à l'attente des patientes sur l'usage des alternatives thérapeutiques complémentaires et d'optimiser une **prise en charge globale**, une meilleure connaissance du pharmacien sur l'endométriose et l'usage des alternatives est essentielle.

Serment de Galien

Serment de Galien

En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

-D'honorer ceux qui m'ont instruit 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.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Bibliographies

1. HAS. Recommandation de bonne pratique clinique : Prise en charge de l'endométriose. Paris: Collège de la HAS; 2017 déc p. 399.

2. Endofrance : Association Française de lutte contre l'Endométriose [Internet]. Association EndoFrance. [cité 8 avr 2019]. Disponible sur: https://www.endofrance.org/

3. Maitrot-Mantelet L, Hugon-Rodin J, Vatel M, Marcellin L, Santulli P, Chapron C, et al. Migraine in relation with endometriosis phenotypes: Results from a French case-control study. Cephalalgia Int J Headache. 6 déc 2019;333102419893965.

4. Le moniteur des pharmacies. L'endométriose. 15 févr 2020;(3308):16.

5. Shafrir AL, Farland LV, Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, Zondervan K, et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. août 2018;51:1-15.

6. Haas D, Shebl O, Shamiyeh A, Oppelt P. The rASRM score and the Enzian classification for endometriosis: their strengths and weaknesses. Acta Obstet Gynecol Scand. 2013;92(1):3-7.

7. Samimi M, Pourhanifeh MH, Mehdizadehkashi A, Eftekhar T, Asemi Z. The role of inflammation, oxidative stress, angiogenesis, and apoptosis in the pathophysiology of endometriosis: Basic science and new insights based on gene expression. J Cell Physiol. nov 2019;234(11):19384-92.

8. Vassilopoulou L, Matalliotakis M, Zervou MI, Matalliotaki C, Krithinakis K, Matalliotakis I, et al. Defining the genetic profile of endometriosis. Exp Ther Med. mai 2019;17(5):3267-81.

9. Farland LV, Missmer SA, Bijon A, Gusto G, Gelot A, Clavel-Chapelon F, et al. Associations among body size across the life course, adult height and endometriosis. Hum Reprod. 1 août 2017;32(8):1732-42.

10. Sikora J, Smycz-Kubańska M, Mielczarek-Palacz A, Bednarek I, Kondera-Anasz Z. The involvement of multifunctional TGF-β and related cytokines in pathogenesis of endometriosis. Immunol Lett. 1 sept 2018;201:31-7.

11. Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD) [Internet]. SFETD - Site web de la Société Française d'Etude et du Traitement de la Douleur. [cité 21 avr 2019]. Disponible sur: https://www.sfetd-douleur.org/

12. Larousse É. Définitions : dysménorrhée - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 11 mars 2020]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/dysm%C3%A9norrh%C3%A9e/27149

13. Larousse É. Définitions : dyspareunie - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 11 mars 2020]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/dyspareunie/27161

14. HAS. Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patien. HAS; 2008 p. 121.

15. Aredo JV, Heyrana KJ, Karp BI, Shah JP, Stratton P. Relating Chronic Pelvic Pain and Endometriosis to Signs of Sensitization and Myofascial Pain and Dysfunction. Semin Reprod Med. janv 2017;35(1):88-97.

16. Morotti M, Vincent K, Becker CM. Mechanisms of pain in endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1 févr 2017;209:8-13.

17. McKinnon BD, Bertschi D, Bersinger NA, Mueller MD. Inflammation and nerve fiber interaction in endometriotic pain. Trends Endocrinol Metab. 1 janv 2015;26(1):1-10.

18. HAS. Recommandation de bonne pratique clinique : Prise en charge de l'endométriose - Déémarche diagnostique et traitement médical. Paris: Collège de la HAS; 2017 déc p. 8.

19. Montpellier CHU de. Mieux vivre avec l'endométriose (ETP) [Internet]. CHU de Montpellier : Site Internet. [cité 20 juill 2020]. Disponible sur: https://www.chu-montpellier.fr/fr/gynecologie-obstetrique/unite-de-chirurgie-gynecologique-fonctionnelle/endometriose/mieux-vivre-avec-lendometriose-etp

20. Vital Durand D, Le Jeunne C. Dorosz - Guide pratique des médicaments. 38è édition. 2019. 1957 p. (Maloine).

21. ANSM. Lutényl/Lutéran et génériques : recommandations préliminaires suite à la confirmation du sur-risque de méningiome - Point d'Information - ANSM [Internet]. 2020 [cité 26 juin 2020]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Lutenyl-Luteran-et-generiques-recommandations-preliminaires-suite-a-la-confirmation-du-sur-risque-de-meningiome-Point-d-Information

22. FEDERATION REGIONALE DES ASSOCIATIONS DEPARTEMENTALES DE MEDECINS COORDONNATEURS MIDI-PYRENEES. MedcoMip [Internet]. MedcoMip. [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: http://www.medcomip.fr/region/region-outils/outils-douleur/outils-douleur.html

23. ANSM. Cannabis à visée thérapeutique en France : l'ANSM souscrit au cadre de la phase expérimentale de mise à disposition proposé par le Comité d'experts [Internet]. 2019 [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Cannabis-a-visee-therapeutique-en-France-l-ANSM-souscrit-au-cadre-de-la-phase-experimentale-de-mise-a-disposition-propose-par-le-Comite-d-experts-Point-d-information

24. Schwartz ASK, Gross E, Geraedts K, Rauchfuss M, Wölfler MM, Häberlin F, et al. The use of home remedies and complementary health approaches in endometriosis. Reprod Biomed Online. févr 2019;38(2):260-71.

25. Fisher C, Adams J, Hickman L, Sibbritt D. The use of complementary and alternative medicine by 7427 Australian women with cyclic perimenstrual pain and discomfort: a cross-sectional study. BMC Complement Altern Med. 18 mai 2016;16(1):129.

26. Roux-Sitruk D, Quemoun A-C. Phytothérapie et homéopathie : conseils et associations possibles. Le Moniteur des Pharmacies. (Pro-officina).

27. Teixeira MZ, Podgaec S, Baracat EC. Potentized estrogen in homeopathic treatment of endometriosis-associated pelvic pain: A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. avr 2017;211:48-55.

28. Moran JM, Leal-Hernández O, Sánchez Fernández A, Pedrera-Zamorano JD. Comment on "Potentized estrogen in homeopathic treatment of endometriosis-associated pelvic pain: A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study". Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1 juill 2017;214:194-5.

29. Masson J-L. L'Homéopathie de A à Z. Marabout. 2003. 224 p.

30. Reid R, Steel A, Wardle J, Adams J. Naturopathic Medicine for the Management of Endometriosis, Dysmenorrhea, and Menorrhagia: A Content Analysis. J Altern Complement Med N Y N. févr 2019;25(2):202-26.

31. Quelles sont les origines de la phytothérapie ? - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 17 juin 2020]. Disponible sur: https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/bon-usage-phytotherapie-plantes/origines-phytotherapie.html

32. OMS | Médecine traditionelle: définitions [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 17 juin 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/topics/traditional_medicine/definitions/fr/

33. Leplat M. Endométriose : Briser le tabou et améliorer la prise en charge. Apport du pharmacien d'officine. [Thèse d'exercice]. Lille; 2018.

34. Dupont P. Endométriose : état des connaissances des potentialités de la phytothérapie [Thèse d'exercice]. Caen; 2019.

35. Raynaud J. Prescription et conseil en aromathérapie. 2006. 247 p. (Lavoisier).

36. Kim J-H, Jung S-H, Yang Y-I, Ahn J-H, Cho J-G, Lee K-T, et al. Artemisia leaf extract induces apoptosis in human endometriotic cells through regulation of the p38 and NFκB pathways. J Ethnopharmacol. 13 févr 2013;145(3):767-75.

37. Festy D. Ma bible des huiles essentielles. Leduc.s. 2019. 601 p.

38. ANSM. Les huiles essentielles - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 23 juin 2020]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-a-base-de-plantes/Les-huiles-essentielles/(offset)/3

39. Roux-Sitruk D. Conseil en aromathérapie. 3ème édition. Le Moniteur des Pharmacies; 2017. 192 p. (Pro-officina).

40. Marzouk TMF, El-Nemer AMR, Baraka HN. The Effect of Aromatherapy Abdominal Massage on Alleviating Menstrual Pain in Nursing Students: A Prospective Randomized Cross-Over Study. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2013;7.

41. Abbas MA, Taha MO, Zihlif MA, Disi AM. β-Caryophyllene causes regression of endometrial implants in a rat model of endometriosis without affecting fertility. Eur J Pharmacol. 28 févr 2013;702(1):12-9.

42. Goeb P, Pesoni D. Huiles essentielles : Guide d'utilisation. 4è édition. Ravintsara; 2014. (Médicament végétal).

43. Leclercq Legrand A. Endométriose : physiopathologie, prise en charge et conseils en officine [Thèse d'exercice]. Lille; 2018.

44. Vidal. Oméga-3 des huiles végétales [Internet]. EurekaSanté par Vidal. [cité 24 juin 2020]. Disponible sur: https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/omega-3-huiles-vegetales.html

45. Pınar N, Karapınar OS, Özcan O, Özgür T, Bayraktar S. Effect of alpha-lipoic acid on endometrial implants in an experimental rat model. Fundam Clin Pharmacol. 2017;31(5):506-12.

46. Santanam N, Kavtaradze N, Murphy A, Dominguez C, Parthasarathy S. Antioxidant supplementation reduces endometriosis-related pelvic pain in humans. Transl Res. 1 mars 2013;161(3):189-95.

47. Mira TAA, Buen MM, Borges MG, Yela DA, Benetti-Pinto CL. Systematic review and meta-analysis of complementary treatments for women with symptomatic endometriosis. Int J Gynecol Obstet. 1 oct 2018;143(1):2-9.

48. Wayne PM, Kerr CE, Schnyer RN, Legedza ATR, Savetsky-German J, Shields MH, et al. Japanese-Style Acupuncture for Endometriosis-Related Pelvic Pain in Adolescents and Young Women: Results of a Randomized Sham-Controlled Trial. J Pediatr Adolesc Gynecol. 1 oct 2008;21(5):247-57.

49. HAS. Evaluation des appareils de neurostimulation électrique transcutanée. HAS; 2009 p. 38.

50. Laboratoires Nutrilab. Nutri-endo [Internet]. Laboratoires Nutrilab. [cité 24 juin 2020]. Disponible sur: https://www.laboratoiresnutrilab.com/fr/les-produits/10-pack-action.html

51. Densmore Laboratoire Pharmaceutique. Endométix [Internet]. Densmore Laboratoire Pharmaceutique. [cité 24 juin 2020]. Disponible sur: https://www.densmore.mc/p/endometix

52. Granions. Conceptio Endolib [Internet]. Granions. [cité 24 juin 2020]. Disponible sur: https://www.granions.fr/conceptio-endolib-2819.html

53. Effinov nutrition. Endomae [Internet]. effinov-nutrition. [cité 24 juin 2020]. Disponible sur: femme/505-endomae.html

54. Laboratoires COPMED. ENDOMENAT® [Internet]. Laboratoires COPMED. [cité 24 juin 2020]. Disponible sur: https://www.copmed.fr/fr/equilibre-feminin-beaute-de-la-peau/312-endomenat.html?utm_source=copmed&utm_medium=lien&utm_campaign=dossier-sante-endo

55. Soulager l'endométriose [Internet]. Livia. [cité 24 juin 2020]. Disponible sur: https://mylivia.fr/soulager-l-endometriose/

Annexes

Type de douleur	Définition issue du SFETD	Prise en charge
	Douleur aiguë	
Douleur aigüe	-Douleur intense et transitoire (<3 mois) liée à une atteinte tissulaire brutale	-Réponse rapide aux antalgiques
	Douleur chronique *(Douleur persistant > 3 mois, peu répondante aux traitement et induisant une détérioration sur les activités de la vie quotidienne)*	
Douleur par excès de nociception	-*« Liée à une stimulation persistante et excessive des nocicepteurs, récepteurs périphériques de la douleur » (SFETD)* (11)	-Bonne réponse aux traitements pharmacologiques antalgiques mais associés à une prise en charge multifactorielle
Douleur neuropathique	-*« Douleur liée à une lésion ou une maladie affectant le système somato-sensoriel » (IASP)* (14) - Symptômes décrits comme des *« des douleurs type de brûlures ou de décharges électriques avec à l'examen clinique une hypoesthésie ou au contraire une allogynie (douleur induite par un stimulus non douloureux)» (SFETD)* (11)	- Antalgique peu efficace pour soulager la douleur - Utilisation en première intention d'antiépileptique et/ou d'antidépresseur.
Douleur dysfonctionnelle	-Douleur *« liée à un dysfonctionnement des systèmes de contrôle de la douleur sans lésion identifiée » (SFETD)* (11) -Pathologies retrouvées : fibromyalgie, céphalée de tension, colopathie fonctionnelles ou cystite interstitielle	-Peu répondant aux traitements pharmacologiques → prise en charge multidisciplinaire reposant sur des techniques non pharmacologiques.

Annexe 1 : Définitions des douleurs aigües et chroniques (inspiré de (11))

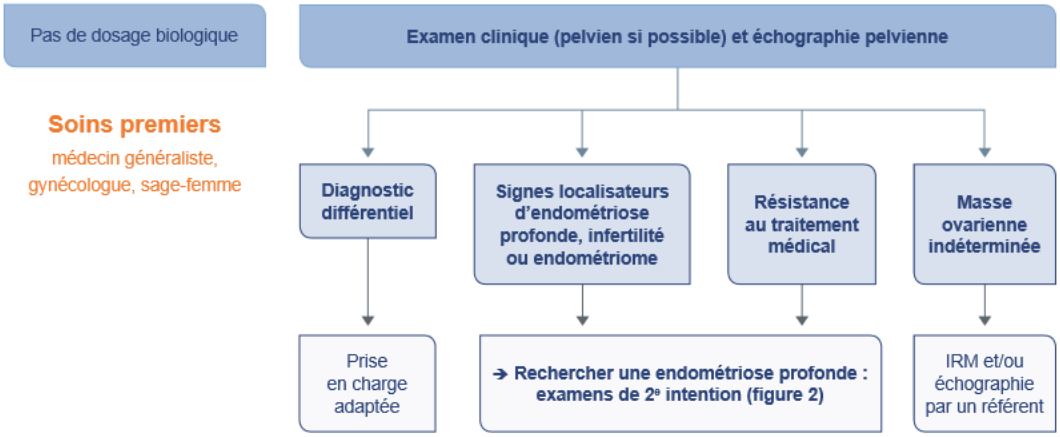


Figure 1. Examens de première intention à la recherche d'une endométriose

<u>Annexe 2</u> : Examens diagnostics de première intention (18)

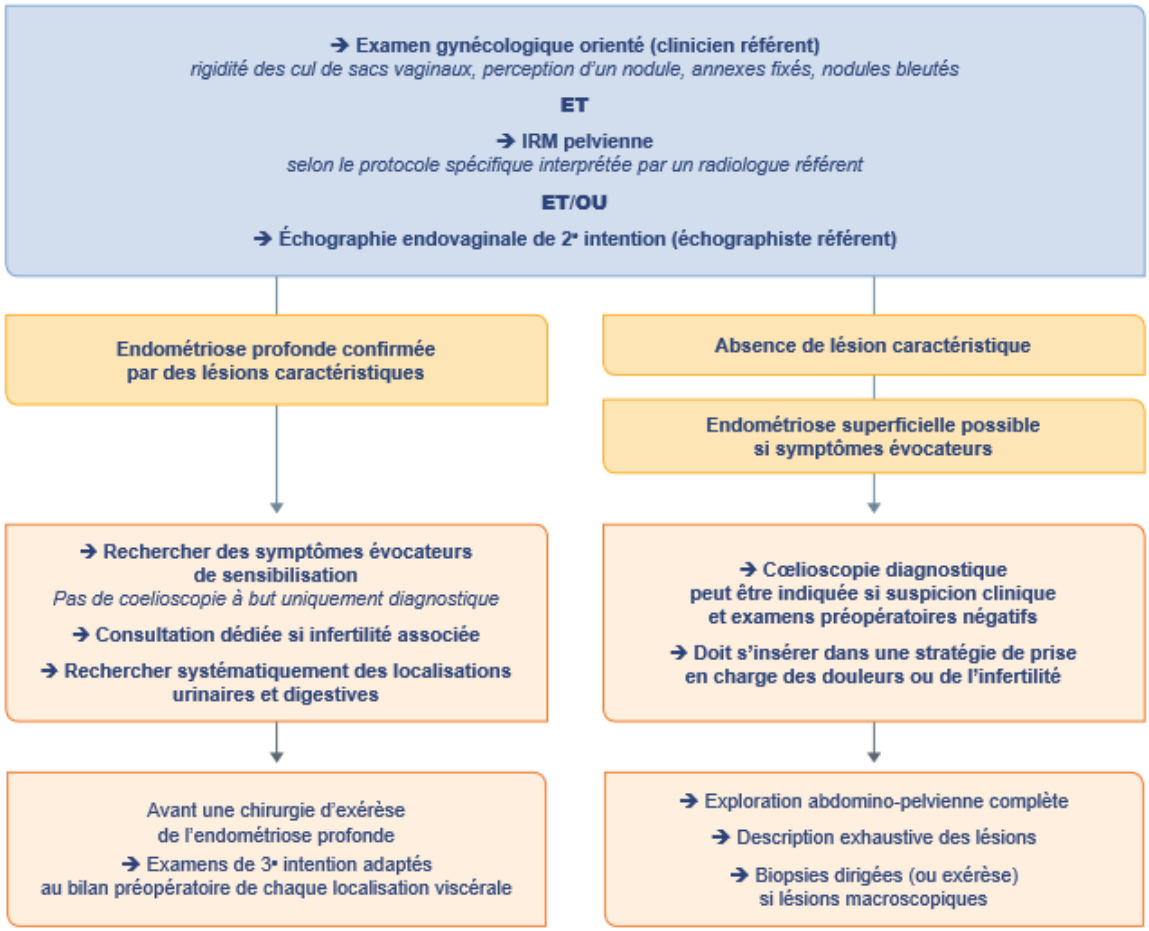
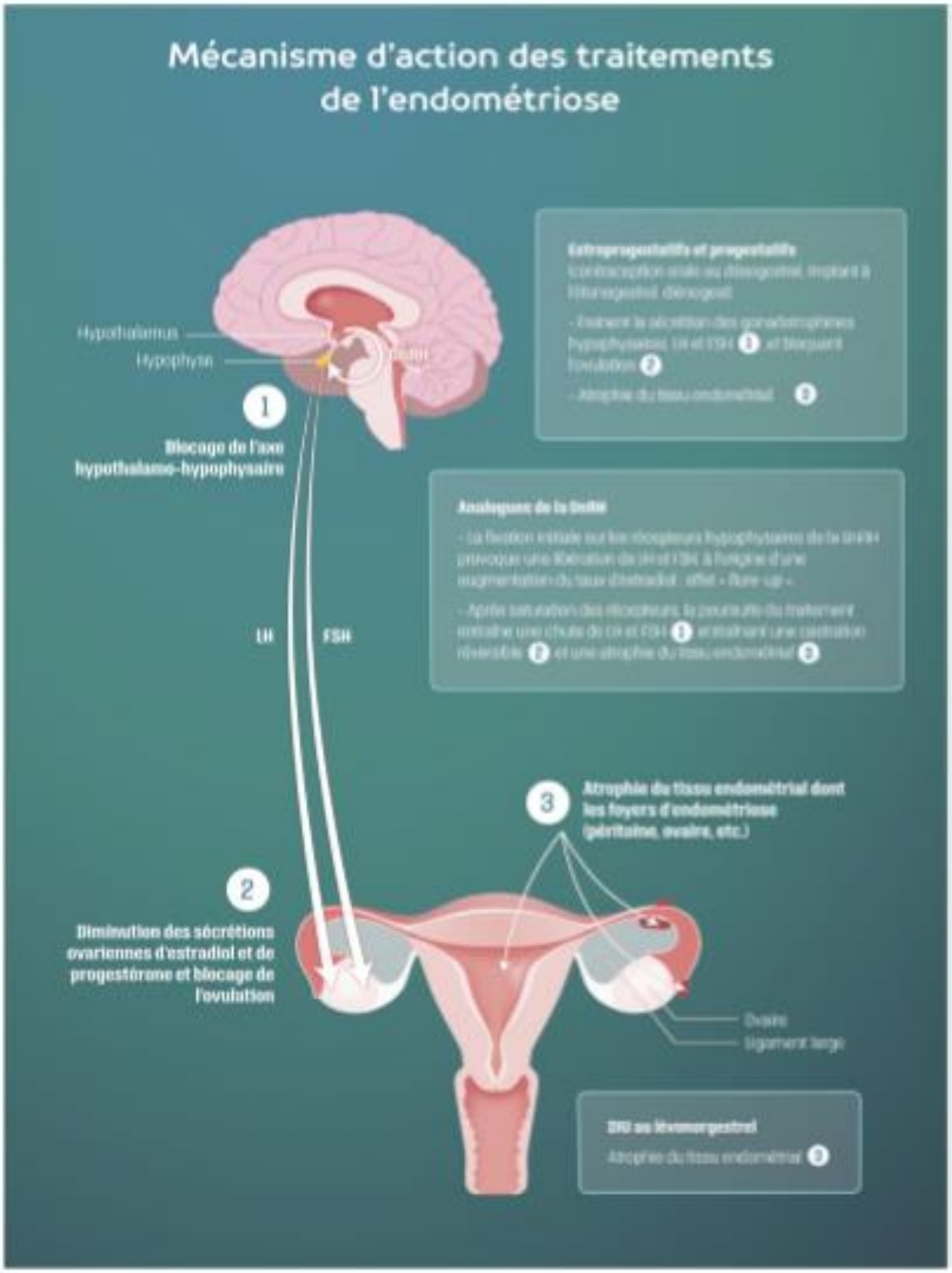


Figure 2. Examens de soins de deuxième intention à la recherche d'une endométriose

<u>Annexe 3</u> : Examens diagnostics de seconde intention (18)



<u>Annexe 4</u> : Mécanisme d'action des traitements hormonaux dans l'endométriose (4)

Compléments alimentaires commercialisés dans l'endométriose		
Spécialité	**Composition**	**Conseils**
NUTRI ENDO 1® **NUTRI ENDO 2®** (50) -Laboratoire *NutriLab* -Spécialité d'Oligoéléments permettant de retrouver un équilibre pour un fonctionnement optimal de l'organisme	**NUTRI ENDO 1® :** *Calcium (21,9 mg), Magnésium (4,37 mg), Zinc (0,8 mg), Manganèse (0,11 mg), Potassium (0,07 mg), Sodium (0,02 mg), Cuivre (53 µg), Fer (0,26 µg)* **NUTRI ENDO 2® :** *Calcium (22,94 mg), Magnésium (5,5 mg), Zinc (0,54 mg), Manganèse (0,18 mg), Potassium (0,12 mg), Cuivre (52 µg), Fer (4,8 µg), Sodium (0,08 mg)*	*Utilisation :* -Croquer et avaler dans l'ordre la série de 10 comprimés en une seule prise à distance du repas. -NUTRI ENDO 1® est pris le matin tandis que NUTRI ENDO 2® est pris le soir. -Une prise de 2 à 4 mois est recommandée. *Résultats obtenus :* -Réduction voire disparition des douleurs
ENDOMETIX® (51) -Laboratoire *Densmore* -Spécialité associant phytothérapie et micronutriment *Propriétés :* -Régulation du cycle menstruel : Potentille ansérine -Anti-oxydants : Sélénium, Zinc Vitamines C et E, resvératrol, N-acétyl-L-cystéine -Réduction de la fatigue : vittamine B3 et B9 -Favorise la fertilité : Zinc	**Apport journalier (2 gélules)** : *Des extraits végétaux :* *Palmitoyléthanolamide (600 mg),, Extrait de bambou (166,7 mg donc 125 mg de Silicium), Extrait de renouée du japon (75,6 mg dont 68 mg de resvératrol), Potentille ansérine (72 mg)* *Des extraits minéraux :* *Zinc (10 mg), Sélénium (50 µg)* *Des vitamines* *Vitamine C (160 mg), E (24 mg), B3 (16 mg), B9 (400 µg)* *Autre :*	*Utilisation* -1 à 2 comprimés par jour *Précaution d'emploi* -Déconseillé aux femmes enceintes (FE) ou allaitantes (FA), aux enfants < 12 ans (E<12 ans) -Usage prolongé déconseillé sans avis médical

-Anti-inflammatoire : Resvératrol, Palmitoyléthanolamide	*N-acétyl-L-cystéine (270 mg)*	
CONCEPTIO ENDOLIB® (52) -Laboratoire *des Granions* -Spécialité associant phytothérapie et micronutrition *Propriétés* -Anti-oxydants : Pin maritime, Zinc et vitamine E, Resvératrol, curcumine -Régulation du système immunitaire : Vitamine C, *Lactobacillus Gosseri* -Réduction de la fatigue : Magnésium, *L.Gosseri* -Régulation de l'humeur : L-tryptophane -Anti-inflammatoire : Resvératrol, curcumine -Action sur les troubles digestifs : *L. Gosseri*	**Apport journalier (3 gélules)** : *Des extrait végétaux :* Polygonum cuspidatum (34,2 mg dont 30 mg de resvératrol), Extrait d'écorce de pin maritime (60 mg), complexe de curcumine (200 mg dont curcumine 30 mg). *Des extraits minéraux :* Zinc (10 mg), Magnésium (300mg) *Des vitamines :* Vitamine C (80 mg), E (12 mg), A (800 *µg)* *Autre* : *Lactobacillus Gosseri (100 mg soit 5 milliards d'UFC), N-acétylcystéine (381 mg), L-tryptophane (220 mg)*	*Utilisation :* -3 gélules le matin à jeun -Traitement de 1 mois à renouveler si nécessaire *Précautions d'emploi :* -Déconseillé aux E<12 ans, FE et FA -Usage prolongé déconseillé sans avis médical -Déconseillé chez les personnes sous anti-coagulants (effet anti-agrégant plaquettaire de la curcumine)
ENDOMAE ® (53) -Laboratoire *Effinov* -Spécialité associant phytothérapie et micronutritment *Propriétés :*	**Apport journalier (3 gélules) :** *Des extraits végétaux* *Gingembre (200 mg), Romarin (100 mg), Gattilier (30 mg), Renouée du japon (Apport de 50 mg resvératrol)* *Des minéraux :*	*Utilisation :* -3 gélules par jour au cours d'un repas *Précaution d'emploi* -Déconseillé en cas d'antécédents personnels ou familiaux de cancer du

-Régulation de l'activité hormonale : Vitamine B6, Gattilier -Régulation du système immunitaire : Zinc, vitamines B6 et D3, Gingembre -Anti-oxydant : Zinc -Régulation du SNC : magnésium, vitamine B6 -Anti-inflammatoire ; Gingembre	*Magnésium (93,75 mg), Zinc (5 mg)* *Des vitamines* *Vitamines D3 (2,5 µg) , B6 (0,7 mg) , B9 (100 µg), B12 (1,25 µg)*	sein, femme enceinte et allaitante, E < 15 ans -La Gattilier peut favoriser la fertilité → Associer une contraception si absence de désir de grossesse
ENDOMENAT® (54) -Laboratoire Copmed -Spécialité associant phytothérapie et micronutriments *Propriétés* -Anti-oxydants : Pycnogénol®**,** Myrobolan chébule, Réglisse, thé vert (EGCG), Sélénium, manganèse, zinc et vitamine E -Régulation de l'activité hormonale : Gattilier, Myrobolan chébule -Antispasmodique : Achillée Millefeuille -Régulation du SNC : Myrobolan chébule -Favorise la fertilité : Zinc, Réglisse, Myrobolan chébule	**Apport journalier (4 gélules)** : *Des extraits végétaux :* *Thé vert (250 mg d'épigallocatéchine gallate (EGCG), achillée millefeuille (300 mg), Réglisse (100 mg), Myrobolan chébule (50 mg), Pin maritime - Pycnogénol® (30 mg dont 19 mg de procyanidines), Gattilier (30 mg)* *Des extraits minéraux :* *Zinc (10 mg), Sélénium (55 µg), vitamine E (12 mg), Manganèse (2 mg)*	*Utilisation* 4 gelules par jour en une ou 2 prises au cours des repas *Précaution d'emploi* -Déconseillé chez les enfants, adolescents, FE et FA (thé vert) - Déconseillé si antécédents personnes ou familiaux de cancer du sein (Gattilier) -Ne pas utiliser plus de 6 semaines sans avis médical pour les personnes hypertensives (Réglisse)

LIVIA® (55) -Laboratoire *LifeCare* -Appareil médical de classe 2a enregistré à l'ANSM	*Propriétés et effets obtenus :* -Electrostimulation transcutanée empêchant la transmission du message douloureux au cerveau -Soulage immédiatement et sur la durée les douleurs liées aux menstruations -87% des femmes soulagées, réduction de la douleur d'environ 1/3 → réduction de leur consommation d'antalgiques

Annexe 5 : Présentation des différents compléments alimentaires indiqués dans l'endométriose commercialisés à l'officine

Enquête sur la prise en charge de la douleur liée à l'endométriose et la place des alternatives thérapeutiques en Bretagne en 2019 – 2020

Bonjour,

Actuellement pharmacien en cours de thèse à la faculté de Rennes, je réalise une enquête afin de connaître vos pratiques sur les ***alternatives thérapeutiques complémentaires*** *(phytothérapie, aromathérapie, compléments alimentaires, régimes particuliers , alternatives « physiques » type acupuncture, yoga, ostéopathie, pratiques sportives ...) dans la prise en charge de la douleur dans l'endométriose en Bretagne.*

Pour participer à cette étude, vous devez :

- présenter une forme symptomatique de l'endométriose se traduisant par des douleurs.

- avoir eu recours ou non à une chirurgie pour traiter la maladie.

- vivre en Bretagne (Ille-et-Vilaine, Morbihan, Côtes d'Armor, Finistère)

- être majeure (avoir plus de 18 ans)

Cette enquête anonyme contient entre 13 et 18 questions. La durée estimée est moins de 10 minutes.

Merci pour votre participation !

Maëva MOULIN-HOUEE, Pharmacien d'officine en cours de thèse

1) Quel est votre âge ?

☐ <20 ans ☐ 20 – 30 ans ☐ 30 – 40 ans

☐ 40 – 50 ans ☐ 50 – 60 ans ☐ > 60 ans

2) Quel est votre département de résidence en Bretagne?

☐ Ille-et-Vilaine (35) ☐ Morbihan (56)

☐ Côtes d'Armor (22) ☐ Finistère (29)

3) Depuis quand le diagnostic d'endométriose a-t-il été posé?

☐ Moins de 2 ans ☐ Entre 2 et 5 ans ☐ Entre 5 et 10 ans

☐ Entre 10 et 15 ans ☐ Entre 15 et 20 ans ☐ Plus de 20 ans

4) Avez-vous déjà eu recours à une chirurgie pour la prise en charge de votre endométriose ?

☐ Non

☐ Oui

Si oui, veuillez préciser l'année où a eu lieu la ou les interventions :

.....

.....

.....

5) Aujourd'hui, par quels symptômes se manifeste la maladie ?

☐ Des dysménorrhées, c'est-à-dire des règles très douloureuses

☐ Des dyspareunies, c'est-à-dire des douleurs au moment des rapports sexuels ou pouvant persister plusieurs heures après

☐ Des douleurs digestives comme des douleurs en allant aux toilettes, une alternance diarrhée/constipation, des ballonnements …

☐ Des douleurs au moment d'uriner et/ou une envie fréquente voir urgente d'aller uriner

☐ Des troubles de la fertilité ou une infertilité

Si vous avez d'autres symptômes, veuillez les préciser : ……

……

6) Quand surviennent vos douleurs ?

☐ Douleurs permanentes / à n'importe quel moment du cycle menstruel

☐ Douleurs plus particulièrement au moment des règles donc en début de cycle

☐ Douleurs au milieu du cycle au moment de l'ovulation.

☐ Autre : ……

7) Sans traitement, quelle est l'intensité des pics douloureux sur une échelle de 0 à 10 ?

☐ Faible (entre 0 et 3) ☐ Moyenne (entre 3 et 6)

☐ Intense (entre 6 et 8) ☐ Insupportable (> à 8)

☐Je ne m'en souviens plus, je suis sous traitement contre la douleur

8 – Si vous avez un traitement hormonal « classique », lequel utilisez-vous pour la prise en charge de la douleur ?

☐ Je n'ai pas de traitement hormonal, j'utilise uniquement des antalgiques.

☐ Une pilule associant des œstrogènes et des progestatifs.

☐ Une pilule avec uniquement des progestatifs.

☐ Stérilet / Dispositif Intra Utérin (DIU)

☐ Antagoniste de la GnRH

☐ Autre ……

☐ Je ne connais pas la catégorie du/des médicaments que je prends mais je connais son nom. *Dans ce cas-là, merci de le préciser* : ……

9) Si vous avez un traitement hormonal « classique » (énoncé à la question 8), vos douleurs ont-elles été atténuées ?

☐ Oui, globalement. ☐ Oui, partiellement. ☐ Non, pas du tout

Si cela a été globalement ou partiellement efficace, veuillez préciser sur quels types de douleurs (douleurs pendant les règles, douleurs pendant les rapports sexuels, troubles digestifs …) : ……

……

10) En cas de douleurs, quels antalgiques utilisez-vous ?

☐ Du paracétamol : DOLIPRANE®, EFFERALGAN®, DAFALGAN®

☐ Des Anti-Inflammatoires : Ibuprofène (NEUROFEN®, ADVIL®), Flurbiprofène (ANTADYS®) …

☐ Du tramadol : TOPALGIC®, IXPRIM®, OROZAMUDOL® ..

☐ De la codéine : CO-DOLIPRANE®, DAFALGAN CODEINE® …
☐ De la morphine par voie orale (SKENAN® , OXYNORM® …) ou par voie injectable
☐ Des antidépresseurs : LAROXYL® (Amitriptyline)
☐ Des antiépileptiques : LAMICTAL® (Lamotrigine), NEURONTIN® (Gabapentine)
☐ Autre : ……

11) Avec ces traitements antalgiques (énoncés à la question 10), vos douleurs ont-elles été atténuées ?

☐ Oui, globalement. ☐ Oui, partiellement. ☐ Non, pas du tout

Si cela a été globalement ou partiellement efficace, veuillez préciser sur quels types de douleurs (douleurs pendant les règles, douleurs pendant les rapports sexuels, troubles digestifs …) : ……
……

Pour la suite du questionnaire, on définit les traitements alternatifs complémentaires par l'homéopathie, la phytothérapie, l'aromathérapie, la micronutrition, un régime alimentaire spécifique ou des alternatives « physiques » type acupuncture, ostéopathie, yoga, TENS …

12) Avez-vous déjà utilisé ou utilisez-vous des traitements alternatifs ou complémentaires à ce traitement « classique » (traitement hormonal et/ou antalgique) ?

☐ Non ☐ Oui

Si votre réponse est **négative**, reportez-vous à la question 13.
Si votre réponse est **positive**, reportez-vous à la question 14.

13) Si votre réponse a été négative à la question 12, quelles sont les raisons pour lesquelles vous n'avez pas essayé/utilisé des alternatives thérapeutiques ?

☐ Je ne me suis jamais intéressée et/ou posée la question
☐ Je me suis tournée vers des professionnels en santé qui n'ont pas su me conseiller
☐ Ma douleur est tellement importante que, pour moi, ces alternatives ne peuvent pas fonctionner
☐ Pour des raisons financières, le coût de ces traitements est trop élevé pour moi
☐ Autres raisons ……
……

Un grand merci pour votre participation !

14) Si votre réponse a été positive à la question 12, quels traitements alternatifs complémentaires utilisez-vous actuellement et/ou avez-vous déjà utilisés ?

☐ L'homéopathie
☐ La phytothérapie soit le traitement par les plantes
☐ Les plantes chinoises issues de la médecine traditionnelle chinoise
☐ L'aromathérapie soit le traitement par les huiles essentielles
☐ La micronutrition soit le traitement par les vitamines, minéraux, oligo-éléments, probiotiques
☐ Le suivi d'un régime alimentaire spécifique
☐ Des traitements physiques antalgiques comme l'acupuncture, l'ostéopathie, le neurostimulation transcutanée (TENS), la méditation, le yoga …
☐ Autres ……

15) Si votre réponse est positive à la question 14, merci de préciser quels produits/techniques vous avez utilisé en :

☐ Homéopathie : .....

.....

☐ Phytothérapie .....

.....

☐ Herbes chinoises .....

.....

☐ Aromathérapie : .....

.....

☐ Micronutrition *(Nom des compléments alimentaires utilisés)* :.....

.....

☐ Régime alimentaire spécifique : .....

.....

☐ Traitements physiques antalgiques : .....

.....

16) Si vous avez utilisé une ou des alternatives thérapeutiques complémentaires, avez-vous été satisfaite en terme d'efficacité ?

☐ Oui ; cela a soulagé mes douleurs, j'en suis satisfaite
☐ Oui, mais cela a partiellement diminué mes douleurs
☐ Non, cela n'a pas été efficace sur mes douleurs

Si cela a été efficace ou partiellement efficace, veuillez préciser sur quels types de douleurs (douleurs pendant les règles, douleurs pendant les rapports sexuels, troubles digestifs ...) : .....

.....

17) Comment avez-vous été informée et/ou conseillée sur l'utilisation de ces alternatives thérapeutiques complémentaires?

☐ Médecin généraliste
☐ Médecin spécialiste (gynécologue, obstétricien)
☐ Chirurgien
☐ Pharmacien
☐ Naturopathe
☐ Homéopathe
☐ Une association de patient
☐ Autre praticien : .....
☐ Par le bouche à oreille
☐ Un site Internet, veuillez préciser lequel : .....
☐ Un forum Internet, veuillez préciser lequel .....

18 – Où avez-vous acheté ces produits ?

☐ Pharmacie
☐ Parapharmacie
☐ Magasin bio
☐ Achat en ligne sur Internet
☐ Autre : .....

Un grand merci pour votre participation !

4

Annexe 6 : Questionnaire vierge de l'enquête réalisée

Conseils sur les alternatives thérapeutiques dans les douleurs liées à l'endométriose	
Les alternatives thérapeutiques physiques *Pourcentage d'utilisatrices : 73,33%*	
Type	**Propriétés et conseils associés**
Ostéopathie **Kiinésithérapie**	-Réductions des douleurs liées aux menstruations ou au syndrome prémenstruel -Limite les adhérences post-chirurgicales -Amélioration de la qualité de vie
Acupuncture	-Amélioration de la qualité de vie -Réduction des douleurs liées à l'endométriose en limitant l'inflammation ou l'anxiété
Activité physique *Yoga, pilate, sophrologie*	-Limite l'anxiété, la nervosité ou le risque d'ostéoporose -Amélioration de la qualité de vie *Yoga : augmentation de la mobilité de la colonne vertébrale limitant les douleurs pelviennes*
TENS	-Inhibition du *Gate controle* inhibant le message nociceptif allant vers le SNC -Action antalgique par la libération d'endorphines -Proposition du dispositif *My Livia*® en officine.
Fasciathérapie	Pratique reposant sur la connexion entre le corps et l'esprit → Limite les douleurs, l'inflammation ou l'anxiété
La nutrition *Pourcentage d'utilisatrices : 49,52%*	
Type	**Propriétés et conseils associés**
Régime anti-inflammatoire	-Limiter l'inflammation et les troubles digestifs : → en enrichissant l'alimentation en oméga 3 avec des poissons gras, des huiles de colza ou de noix, → en limitant les apports de gluten, lactose, matières grasses, produits transformés
Régime sans gluten	
Régime sans lactose	
Régime sans sucre	
Régime riche en fruits et légumes	-Une alimentation équilibrée respectant la pyramide alimentaire assure un bon apport en nutriments pour assurer un fonctionnement optimal de l'organisme.
La micronutrition *Pourcentage d'utilisatrices : 29,52%*	
Type	**Propriétés et conseils associés**
Probiotiques	-Limite la fatigue, les troubles digestifs -Stimule l'immunité
Magnésium	-Limite la fatigue, la nervosité, les contractures
Oméga-3	-Anti-inflammatoire et anti-oxydant -Généralement capsules d'huiles de poissons gras
Vitamine D	-Limite le risque d'ostéoporose, la fatigue -Stimule l'immunité -Pertinent de l'associer au calcium si déficit en calcium
Vitamine C	-Limite la fatigue -Stimule l'immunité
Vitamines du groupe B	-Participent au bon fonctionnement du SNC -Vit B9 limite le risque de spina bifida si projet de grossesse
La phytothérapie	

Pourcentage d'utilisatrices : 27,62% *Utilisation essentiellement en tisanes*	
Type	**Propriétés et conseils associés**
Achillée Millefeuille *Alchemilla vulgaris*	-Anti-inflammatoire, antispasmodique, emménagogue, hémostatique, faiblement progestative
Gingembre *Zingiber officinale*	- Anti-inflammatoire, antalgique, antioxydante
Curcuma *Curcuma longa*	-Anti-inflammatoire, anti-œstrogène , anti-angiogénique, antioxydant, pro-apoptotique
Théier *Camellia sinensis*	- Antioxydante, pro-apoptotique, anti-angiogénique
Gattilier *Vitex Agnus castus*	-Progestérone-like, anti-oestrogénique, dopaminergique, anti-inflammatoire, antalgique, sédative, antidépressive */!\ A ne pas associer avec des antidépresseurs, antagoniste/agoniste de la dopamine, traitement contraceptif* */!\ CI en cas de cancers hormonaux, femme enceinte ou allaitante*
Huile d'Onagre	-Anti-inflammatoire
L'aromathérapie *Pourcentage d'utilisatrices : 23,81%* *Utilisation essentiellement en massage en bas du ventre*	
Type	**Propriétés et conseils associés**
HE de Basilic tropical *Ocimum basilicum*	-Antispasmodique, sédatif
HE de Lavandin abrial *Lavandula Hybrida*	-Calmant et relaxant -Antispasmodique
HE de Sauge Sclarée *Salvia sclarea L.*	-Régulateur hormonal
HE de Camomille noble *Chamaemelum nobile*	-Calmant -Antispasmodique -Antiprurigineux
HE d'estragon *Artemisia dracunculus*	-Antispasmodique -Antiallergique -Troubles de la digestion
L'homéopathie *Pourcentage d'utilisatrices : 22,86%* *Utilisation en faible dilution à 7CH ou 9CH* *A prendre à distance des repas et des produits mentholés*	
Type	**Propriétés et conseils associés**
Actae racemosa	-Douleur proportionnelle à l'abondance des règles.
Arnica Montana	-Anxiété d'avoir des douleurs à la moindre secousse.
Nux vomica	-Douleurs liées à des spasmes musculaires -Si symptôme de troubles digestifs (dyspepsie, nausée/vomissement …)
Colocynthis	-Si douleurs améliorées par la position pliée en 2 et agravée par la contrariété

Annexe 7 : Proposition de conseils sur les alternatives thérapeutiques selon les résultats de l'enquête

U.F.R. DE PHARMACIE DE RENNES

N°

MOULIN, Maëva – Enquête sur la prise en charge des douleurs liées à l'endométriose et place des alternatives thérapeutiques en Bretagne en 2019 – 2020.

133 feuilles., 16 figures ., 30 graphiques., 30 cm.- Thèse Pharmacie ; Rennes 1; 2020 ; N° .

Pathologie émergente touchant une femme sur dix, l'endométriose se caractérise par un tableau clinique atypique : forme asymptomatique, infertilité ou douleurs spécifiques (dysménorrhées, dyspareunies, troubles digestifs et/ou urinaires). Impactant la qualité de vie, une majorité des patientes ont recours à des alternatives thérapeutiques complémentaires afin de contrôler leurs douleurs. Ainsi, les résultats de l'enquête montrent que les thérapeutiques physiques (ostéopathie, acupuncture, yoga …) sont majoritairement utilisées suivi par l'adoption d'un régime alimentaire spécifique (anti-inflammatoire, sans gluten …) et enfin par l'usage de la micronutrition, de la phytothérapie, de l'aromathérapie voire de l'homéopathie. Professionnel de santé en première ligne, le pharmacien d'officine peut être sollicité par des patientes de plus en plus intéressées. Celui-ci sera vigilant à la compatibilité de ces alternatives avec le profil des patientes et veillera à les orienter vers des médecins spécialistes de l'endométriose.

Emerging pathology affecting one in ten women, endometriosis is characterized by an atypical clinical presentation : asymptomatic form, infertility or specific pain (dysmenorrhea, dyspareunia, digestive and/or urinary disorders). Impacting the quality of life, a majority of patients resort to complementary therapeutic alternatives in order to control their pain. Thus, the survey results show that physical therapies (osteopathy, acupuncture, yoga …) are mainly used followed by the adoption of a specific diet (anti-inflammatory, gluten-free, etc.) and finally by the use of micronutrition, phytotherapy, aromatherapy even homeopathy., The pharmacist - a frontline healthcare professional - can be requested by patients who are more and more interested. The pharmacist will be vigilant about the compatibility of these alternatives with the patient profile and he/she will ensure to guide them towards doctors specialized in endometriosis .

Rubrique de classement :	GYNECOLOGIE – ÉPIDÉMIOLOGIE – ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES
Mots-clés :	Endométriose ; Douleurs ; Enquête ; Alternatives thérapeutiques ; Thérapeutiques complémentaires ; Ostéopathie ; Acupuncture ; Nutrition ; Phytothérapie ; Aromathérapie ; Homéopathie
Mots-clés anglais MeSH :	Endometriosis ; Pain ; Survey ; Alternative Therapies ; Therapy complementary ; Osteopathic ; Acupuncture ; Nutrition ; Phytotherapy ; Aromatherapy ; Homeopathy
JURY : Président :	Madame TOMASI Sophie
JURY : Assesseurs :	Madame LECUREUR Valérie
	Madame TARIEL Sophie
	Madame ROGER Claire - Marie